

N. D'ORDRE

389

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean-Pierre BOCA

Ingénieur E.N.S.C.M.

Licencié ès-Sciences Physiques

PREMIÈRE THÈSE

N - Oxydation en série indolique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 20 Septembre 1965 devant la Commission d'examen

MM. MOUSSERON Professeur Président

JACQUIER	Professeur	} Examineurs
CHRISTOL	Professeur	

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

Jean-Pierre BOCA

Ingénieur E.N.S.C.M.

Licencié ès-Sciences Physiques

PREMIÈRE THÈSE

N - Oxydation en série indolique

DEUXIÈME THÈSE

Propositions données par la Faculté

Soutenues le 22 Septembre 1965 devant la Commission d'examen

MM. MOUSSERON Professeur Président

JACQUIER	Professeur	} Examineurs
CHRISTOL	Professeur	

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

Doyen

B. CHARLES

Assesseurs

R. JOUTY, FALGUEIRETTES

Doyen Honoraire

P. MATHIAS

Professeurs Honoraires

MM. R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIERE, E. TURRIERE, J. SOULA, G. DENIZOT, J. GRANIER.

Professeurs Titulaires

MM. M. MOUSSERON	Chimie	MM. J. MOTTE	Botanique
L. EMBERGER	Botanique	R. JOUTY	Physique
Ch. BOUHET	Physique	R. LEGENDRE	Zoologie
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale	C. CHALIN	Physique
J. P. ROIG	Physique	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie	B. PISTOULET	Physique
Mlle O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
Mlle G. CAUQUIL	Chimie	A. POTIER	Chimie Minérale
MM. G. COUCHET	Mécanique Supérieure	R. LAFONT	Physique
J. SALVINIEN	Chimie-Physique	R. JACQUIER	Chimie
Mlle A. M. VERGNOUX	Physique	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
MM. J. AVIAS	Géologie	Mme J. CHARLES	Mathématiques
P. VIELES	Chimie	MM. P. CAILLON	Physique
J. RABINOVITCH	Physique (C. S. U.)	J. ROUZAUD	Chimie
E. KAHANE	Chimie Biologique	Ch. SAUVAGE	Botanique
J. J. MOREAU	Mécanique Rationnelle	P. DUMONTET	Physique
B. CHARLES	Mathématiques Pures	H. CHRISTOL	Chimie

Professeurs sans chaire

Mme M. de POUQUES	Botanique (C. S. U.)	MM. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. P. MURAOUR	Géophysique Appliquée	P. DEMANGEON	Géologie
Mme M. LAFON	Mathématiques	A. BONNET	Botanique
M. M. MATTAUER	Géologie	J. P. LAFON	Mathématiques
G. TOURNE	Chimie	C. DELOUPY	Physique
L. EUZET	Zoologie (C. S. U.)	L. GRAMBAST	Botanique
J. REMY	Géologie	A. SAVELLI	Physique
Mme G. VERNET	Biologie Animale		

Maîtres de Conférences

Mlle N. PIREYRE	Botanique	MM. A. BASSOMPIERRE	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U.)	A. MARTINEAU	Mathématiques
M. E. GROUBERT	Physique	R. MARTY	Physiologie Animale
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique	M. MAURIN	Chimie
MM. A. STEINER	Psychophysiologie	J. J. SOULIER	Chimie (C. S. U.)
G. LAMATY	Chimie	J. PARIS	Biologie Animale (C. S. U.)
R. GAUFRES	Chimie	P. MOLINO	Mathématiques (C. S. U.)
F. PROUST	Géologie	M. N. ROBY	Mathématiques (C. S. U.)

Chargés D'enseignement

MM. LEFRANC	Mathématiques	Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U.)
A. STURER	Mathématiques	M. L. CECCHI	Physique (C. S. U.)
		M. BOUGNOT	Physique

Secrétaire Principal

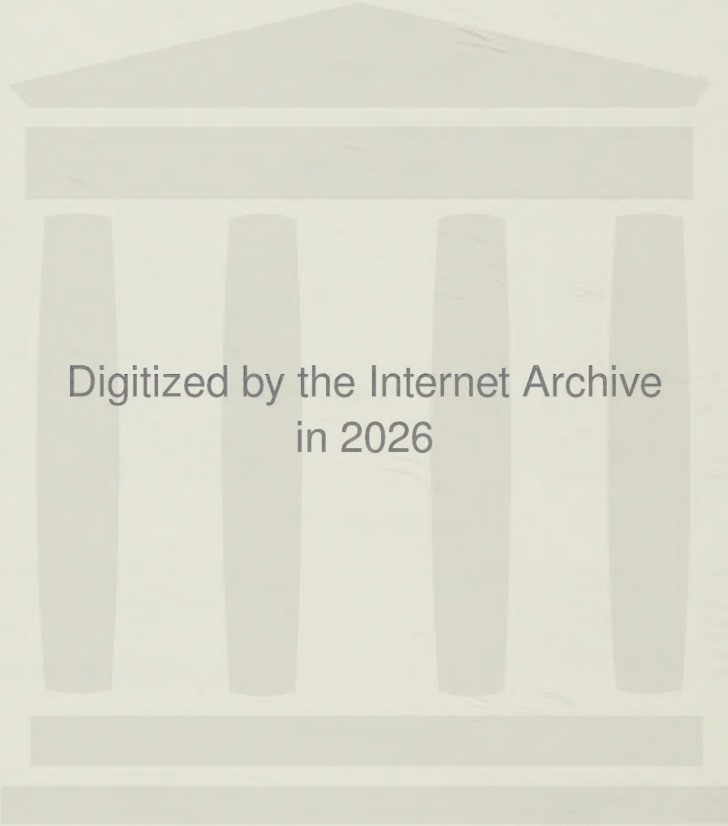
M. E. SIAU



A MA FEMME, A MES ENFANTS,

A MES PARENTS,

A TOUS LES MIENS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MON MAITRE,

Monsieur le Professeur MOUSSERON
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier,
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier,
Membre Correspondant de l'Académie des Sciences

A Monsieur le Professeur JACQUIER
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur le Professeur CHRISTOL
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Madame MOUSSERON-CANET
Maitre de recherches au C.N.R.S.

AVANT-PROPOS

Ce travail a été réalisé dans le laboratoire et sous la direction de Monsieur le Professeur MOUSSERON.

Je tiens d'abord à exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON qui m'a fait l'honneur de m'accepter dans son laboratoire. La haute valeur de son enseignement et son enthousiasme pour la recherche ont largement contribué à ma formation scientifique et resteront pour moi un exemple.

Je remercie Monsieur le Professeur JACQUIER pour son enseignement et pour l'honneur qu'il me fait de juger ce travail.

Je remercie Monsieur le Professeur CHRISTOL pour l'honneur qu'il me fait de bien vouloir siéger à ce jury.

A Madame MOUSSERON-CANET qui a dirigé ce travail avec bienveillance, je tiens à exprimer ici mon respectueux attachement et toute ma reconnaissance, pour m'avoir initié à la recherche en me faisant profiter de ses grandes connaissances et de son expérience.

Mes remerciements s'adressent enfin au personnel des laboratoires de microanalyse et de spectrographie RMN et I.R. pour l'aide efficace qu'il m'a apportée, et à mes camarades de laboratoire dont la sympathie a rendu ce travail plus agréable.

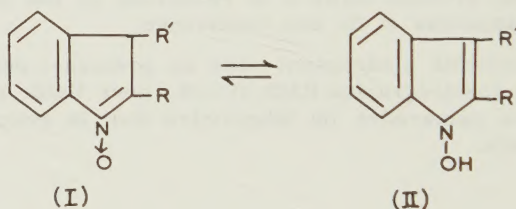
J. P. B.

INTRODUCTION

L'idée directrice de notre travail a été la synthèse de composés N-hydroxy en série indolique.

Une première tentative de synthèse de ces composés a été l'oxydation, par les peracides, de magnésiens d'indoles. La littérature indique en effet que l'oxydation par l'eau oxygénée du bromure d'indolylmagnésium conduit au N-hydroxyindole. En fait, nous avons pu montrer que l'oxydation par les peracides des bromures d'indolylmagnésium ne conduisait pas au dérivé N-hydroxy correspondant mais à un composé bromé. Ce sont ces résultats qui font l'objet de la première partie de cet exposé.

L'oxydation des magnésiens d'indoles ne nous ayant pas conduits au résultat cherché, nous avons alors orienté nos recherches vers la synthèse des nitrones cycliques (I), obtenues par cyclisation de composés carbonylés aromatiques ortho-nitrés. Il était en effet permis d'envisager l'existence possible d'une tautomérie entre la nitron (I) et le N-hydroxyindole (II).



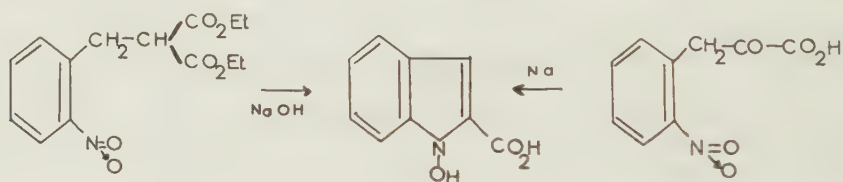
Les problèmes posés par la synthèse des N-hydroxyindoles (II), la mise en évidence et l'étude de la tautomérie existant entre les deux formes (I) et (II), la présentation et la discussion des données spectroscopiques I.R., U.V., R.M.N. de quelques N-hydroxyindoles jusqu'à présent non mentionnés dans la littérature, tel sera, en bref, l'objet de la seconde partie de cet exposé.

Des résultats infra-rouge (1) ont montré que l'oxindole et ses dérivés existaient plus ou moins complètement sous la forme oxo ; de même l'étude de l'indoxyle et de ses dérivés N-méthyl et N-acétyl, a révélé que la forme oxo prédominait largement, tandis que la présence d'un groupement acétyle en 2 favorisait l'énolisation (2).

Le N-hydroxyindole n'a fait l'objet d'aucun travail récent. Une synthèse de ce composé avait été proposée par INGRAFFIA en 1933 (3). Nous aurons l'occasion de reprendre un peu plus loin le détail de cette synthèse qui devait se révéler erronée.

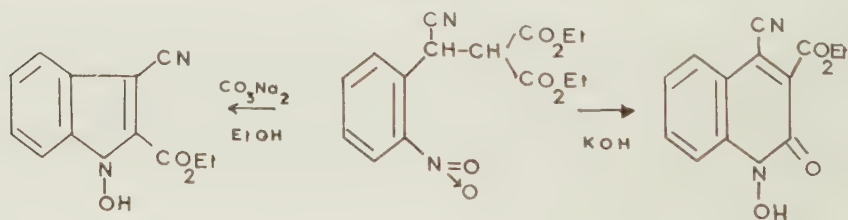
Des N-hydroxyindoles substitués en 2, ont par contre, fait l'objet de travaux plus récents. Le N-hydroxy-phényl-2-indole découvert par FISHER en 1895 (4) dans la cyclisation de l' α -benzoïne-oxime, a intéressé plusieurs chercheurs. COLONNA et ses coll. ont étudié son autoxydation (5), ainsi que l'action du peroxyde de t-butyle (6) et de la p-benzoquinone sur ce composé (7). Enfin, ces auteurs ont examiné sa réactivité vis-à-vis des composés nitrosés aromatiques (8).

L'acide N-hydroxy-indole-2-carboxylique a été d'abord obtenu par REISSERT (9) en chauffant l'acide o-nitrobenzylmalonique avec la soude, et aussi dans la réduction de l'acide o-nitrophénylpyruvique par l'amalgame de sodium (10).



Cet acide est très instable et il se transforme facilement en acide indole-2-carboxylique ou en indole.

LOUDON (11) a repris en 1960 les travaux de REISSERT en les appliquant à la cyclisation en milieu alcalin de l' α -cyano- α -2-nitrobenzylmalonate d'éthyle. Cet auteur montra en particulier que suivant la basicité du milieu, un N-hydroxyindole ou une N-hydroxyquinolone pouvait être obtenu :

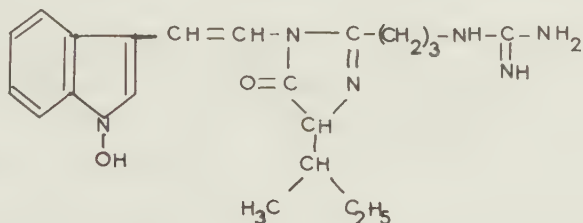


Telles étaient, à peu près, les seules données de la littérature concernant des travaux relativement récents sur des N-hydroxyindoles, quand notre attention fut attirée par les travaux de HIRATA et ses coll. qui en 1959, proposèrent une formule pour la luciférine extraite du crustacé "Cypridina" (12).

Le système "luciférine-luciferase" contenu dans le crustacé "Cypridina", comprend une substance oxydable, la luciférine, et une enzyme, la luciferase, capable de jouer un rôle de catalyseur quand l'organisme est mis en présence

d'oxygène moléculaire ou d'eau. Le système ainsi constitué fournit des ions ou des molécules qui provoquent une émission de lumière, due aux différentes transitions électroniques. Il est aussi intéressant de noter que la luciférine est capable d'émettre de la lumière quand elle est oxydée, en l'absence de catalase, par 3 % d'eau oxygénée (13). Une émission de lumière plus intense peut être obtenue par addition de luciférase.

De nombreux chercheurs ont étudié le système bioluminescent du "Cypridina" et la formule proposée par HIRATA contenait un N-hydroxyindole substitué en 3 :



La synthèse de N-hydroxyindoles n'était donc pas dénuée d'intérêt et le peu de données récentes de la littérature rendait le travail assez séduisant. Voyons cependant vers quelles voies, nous pouvions d'abord nous tourner naturellement.

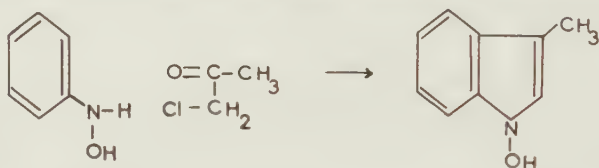
II - METHODES D'HYDROXYLATION OFFERTES

1/ L'hydroxylation par les radicaux libres de composés indoliques, a été étudiée en vue du lien qui rattache les hydroxylations chimiques aux processus biologiques (14). L'hydroxylation du noyau indolique par des systèmes enzymatiques a fait l'objet de nombreuses recherches les dix dernières années. Or, la plupart de ces hydroxylations se situent sur le noyau aromatique. Ainsi les 4, 5, 6 et 7 hydroxyscatoles sont obtenus par le système acide ascorbique, sulfate ferreux, E.D.T.A., air (15). Le tryptophane est de cette manière converti en 5-hydroxytryptophane. De même des micro-organismes du type "streptomyces" permettent d'obtenir des indoles hydroxylés en trois positions différentes sur le noyau aromatique, le site de l'hydroxylation étant fonction de la souche de la bactérie utilisée (16). L'indole lui-même est hydroxylé en 3 par les microsomes du foie et l'acide indole-3-carboxylique, en positions 5 et 7 (17). Bref, nous ne pouvions accepter comme méthode valable de synthèse de N-hydroxyindoles, ces différents types d'hydroxylation qui se ramènent aux deux systèmes chimiques simples considérés comme modèles pour de telles réactions, et qui sont le réactif de FENTON (ion ferreux, eau oxygénée) et le système d'UDENFRIEND (ion ferreux, acide ascorbique, E.D.T.A. et oxygène) (18).

2/ L'hydroxylation d'indoles par des voies purement chimiques a été plus rarement citée. HEACOCK et ses coll. obtenaient très récemment (19) quatre hydroxyscatoles par réduction des benzoylgramines correspondantes, mais en position 4, 5, 6 et 7. La cyclisation de FISHER de l' α -benzoïne-oxime, en milieu sulfurique concentré, ne paraissait pas d'autre part applicable au N-hydroxyindole, pas plus que la synthèse de REISSERT. Nous devons donc tout naturellement nous tourner vers la seule synthèse du N-hydroxyindole citée dans la littérature et dont nous avons déjà parlé.

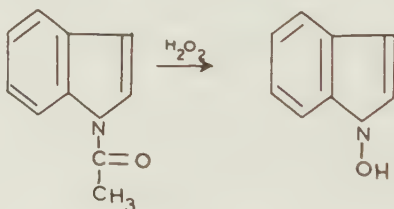
INGRAFFIA (3) ne faisait que reprendre à son compte les travaux de DURAND et NAVES (1925) relatifs à la synthèse d'hydroxylamines, par oxydation des magnésiens d'amines (20). Ces auteurs obtenaient en effet la β -phénylhydroxylamine par oxydation du magnésien de l'aniline au moyen d'une solution éthérée d'eau oxygénée. INGRAFFIA opérant de façon identique, décrivait le N-hydroxyindole et le N-hydroxyscatole, obtenus par oxydation des bromures d'indolylmagnésium correspondants. En fait, nous devions montrer l'inexactitude de ces recherches, et nous exposerons nos résultats dans la dernière partie de ce chapitre. Auparavant, il nous reste à citer brièvement deux voies d'accès qui nous parurent accessibles à première vue et qui se révélèrent infructueuses :

- la première consistait à appliquer la synthèse de BISHLER (21) à une hydroxylamine et une chlorocétone. Ainsi, la β -phénylhydroxylamine et la chloracétone, nous auraient peut-être conduits au N-hydroxyscatole :



En fait, seules des traces de scatole mélangé aux produits de départ, ont pu être obtenues.

- Une autre voie d'accès pouvait être tentée, qui consistait à faire réagir l'eau oxygénée sur le N-acétylindole, obtenu facilement à partir de l'indole et de l'anhydride acétique (22).



Cet essai ne fut pas concluant puisque le composé obtenu était constitué en grande partie d'oxindole formé par action de l'eau oxygénée sur l'indole.

Quels furent donc, maintenant, nos résultats concernant l'oxydation des magnésiens d'amines.

III - RESULTATS OBTENUS DANS L'OXYDATION DE MAGNESIENS D'AMINES

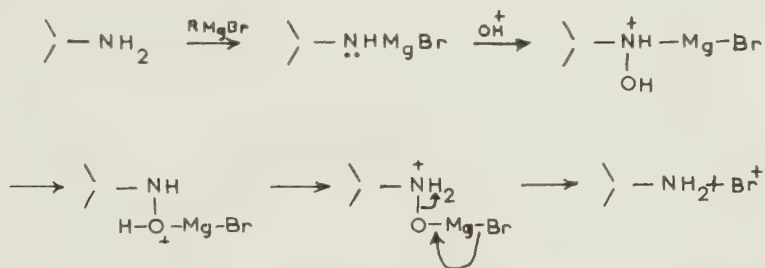
Nous avons intérêt à reprendre d'abord l'oxydation du magnésien de l'aniline, telle que la décrivaient DURAND et NAVES, puisque nous pouvions facilement comparer le produit obtenu, à la β -phénylhydroxylamine synthétisée par voie normale, en réduisant le nitrobenzène par le zinc et le chlorure d'ammonium (23).

- L'emploi de l'eau oxygénée commerciale à 30 % pour oxyder un magnésien nous parut d'un intérêt médiocre : une très grande partie de ce

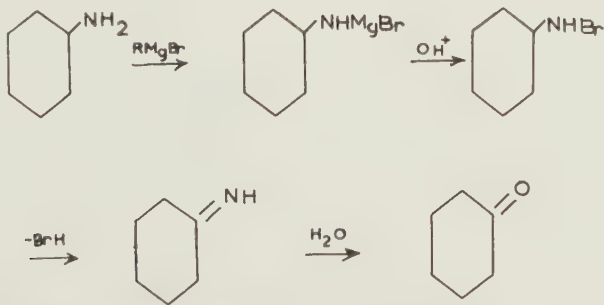
réactif servant à la décomposition du magnésien, le rendement ne pouvait être que très faible. Enfin, l'aniline libérée devait s'oxyder facilement, et c'est ce que nous avons constaté dans un premier essai.

- L'emploi d'une solution éthérée d'eau oxygénée séchée nous a paru préférable. Nous avons alors répété la réaction décrite par les auteurs, en ajoutant le réactif à la solution refroidie à -25° du magnésien de l'aniline. On récupère en fin de réaction 50 % d'un produit qui noircit à la lumière. L'analyse de ce produit permettait de lui attribuer la formule brute C_6H_6NBr . Enfin, l'étude spectrale de ce composé, la préparation d'un échantillon de référence nous ont révélé qu'il s'agissait de la p-bromoaniline.

- Nous avons cherché à améliorer cette expérience en remplaçant la solution éthérée d'eau oxygénée, par une solution éthérée d'acide monoperphthalique. Le résultat fut le même, le rendement étant toutefois supérieur au précédent : 65 % de p-bromoaniline peuvent être ainsi obtenus de cette manière (24). Un mécanisme réactionnel faisant intervenir la génération d'un bromé positif, peut expliquer ce résultat :



Enfin l'oxydation perphthalique du magnésien de la cyclohexylamine, devait nous permettre de justifier ce résultat. La N-bromocyclohexylamine obtenue serait facilement déshydrohalogénée en imine. L'hydrolyse de l'imine conduisait à la cyclohexanone :



L'obtention de la cyclohexanone se fait effectivement très facilement à partir de la bromocyclohexylamine instable. L'évolution de gaz bromhydrique est spontanée et l'hydrolyse de l'imine en cyclohexanone se fait avec 50 % de rendement.

Il nous restait à vérifier que l'oxydation perphthalique de bromures d'indolylmagnésium conduisait également à un dérivé bromé et non aux N-hydroxyindoles. Ce sont ces résultats que nous exposerons dans le second chapitre de cette première partie.

CHAPITRE II

OXYDATION DE MAGNÉSIENS EN SÉRIE INDOLIQUE

L'objet de ce second chapitre, sera d'abord d'exposer brièvement les résultats que nous avons obtenus dans l'action de l'acide p-nitroperbenzoïque sur les bromures d'indolylmagnésium ; d'apporter ensuite une réponse à quelques problèmes soulevés par la bromation du scatole ; en étudiant enfin la réactivité des positions 1 et 2 du scatole, nous serons amenés à décrire la synthèse et l'irradiation du N-acétylscatole en acétyl-2-scatole.

I - ACTION DE L'ACIDE p-NITROPERBENZOÏQUE SUR LE BROMURE D'INDOLYLMAGNÉSIUM

L'obtention de la p-bromoaniline par oxydation du magnésien de l'aniline étant acquise, nous devons naturellement répéter d'abord l'expérience décrite par INGRAFFIA en oxydant par l'eau oxygénée à 30 % le bromure d'indolylmagnésium. Cette réaction nous apporta le résultat que nous attendions : seulement 20 % de bromo-3-indole purent être isolés par chromatographie, le produit brut de la réaction étant un solide noir (F = 120-180°), insoluble dans la plupart des solvants organiques usuels, et provenant sans aucun doute de l'oxydation par l'eau oxygénée, de l'indole libéré en milieu aqueux. Il est raisonnable de penser que le produit isolé par INGRAFFIA, (F = 160°), était un produit d'oxydation de l'indole.

L'emploi de l'acide p-nitroperbenzoïque (25) au lieu de l'acide monoperphthalique, nous a paru ensuite justifié par le fait qu'il était difficile d'utiliser ce dernier en solution étherée parfaitement anhydre. Nous obtenions alors à côté du produit bromé cherché, au moins 50 % de produits d'oxydation de l'indole. Par contre, 70 % de bromo-3-indole purent être obtenus, en oxydant le magnésien à l'abri de l'air et de la lumière, par la quantité stoechiométrique de peracide dissous dans l'éther. Le produit bromé peut être séparé d'un peu d'indole par chromatographie sur silicagel. Un échantillon de référence de bromo-3-indole fut obtenu par les méthodes usuelles, qui consistent à utiliser l'action du N. B. S. (26) ou du PTT (tribromure de triméthylphénylammonium) (27) sur l'indole. En opérant de façon identique, le bromo-3-méthyl-2-indole et le bromo-3-carbazole furent obtenus avec des rendements satisfaisants.

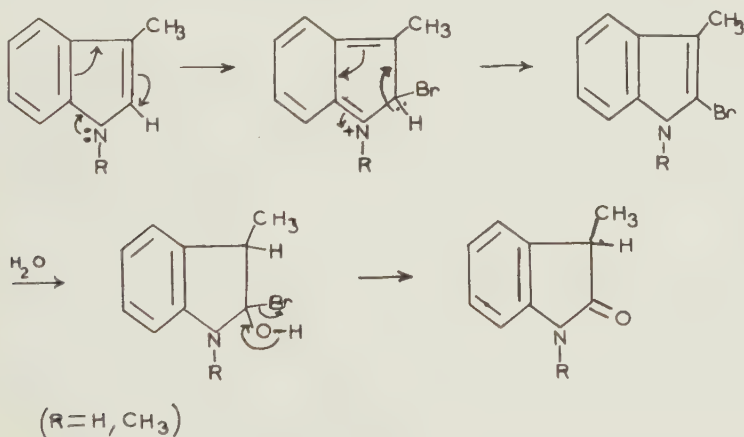
II - BROMATION DU SCATOLE

La bromation du scatole avait déjà intéressé plusieurs chercheurs. PUTOKHIN (28) obtenait un dérivé dibromé par action du bromophtalimide sur

le scatole. La structure de ce dérivé devait être élucidée plus tard par WITKOP (29), qu'il montrait être le dibromo-2,6-scatole. La bromation du scatole par le dibromure de dioxane a également été rapportée: le dérivé mono ou dibromé obtenu était instable et sa structure non identifiée (30).

L'action de l'acide p-nitroperbenzoïque sur le bromure de scatolylmagnésium, de même que l'action du NBS ou du PTT sur le scatole, nous permirent d'obtenir un dérivé monobromé. L'étude par résonance magnétique nucléaire a révélé qu'il s'agissait du bromo-2-scatole: disparition du signal à 3,38 τ caractéristique du proton en α du scatole, disparition du couplage du méthyle à 7,72-7,74 τ , apparition du nouveau signal à 7,81 τ . Enfin les deux massifs aromatiques sont semblables dans les spectres du scatole et du dérivé monobromé. (CDCl_3/TMS ref. int.). Ces résultats s'accordent avec des conclusions récentes de la littérature (31) fixant en 2, le site primaire des substitutions électrophiles sur le noyau du scatole.

Le bromo-2-scatole est un solide cristallisé extrêmement instable: très vite, il se décompose en un composé carbonylé avec évolution de gaz bromhydrique. Ce dégagement pouvait être dû à la mobilité de l'hydrogène situé sur l'azote. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons étudié l'action du PTT sur le diméthyl-1,3-indole, obtenu facilement par action de la N-méthylaniline et de la chloracétone (32). Le bromo-2-diméthyl-1,3-indole obtenu, est également très instable; il se décompose presque spontanément avec également perte de BrH . Or, WITKOP et ses coll. (29) ont montré récemment la formation du méthyl-3-oxindole, obtenu à partir du bromo-2-scatole. Celle-ci peut se schématiser ainsi:

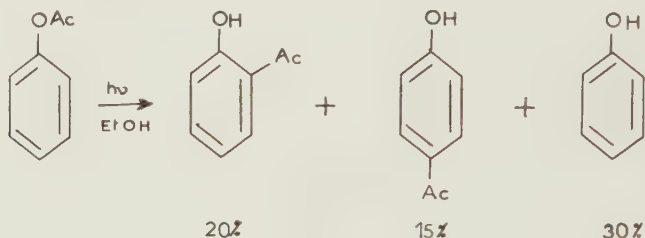


Des auteurs (33, 34) ont enfin montré que l'obtention d'oxindoles est possible par bromation du scatole avec le NBS dans l'alcool t-butylique. Le composé bromé n'est même pas isolé. Quand l'alcool t-butylique est employé avec 5 % d'eau, les rendements en oxindoles sont augmentés, ceci prouvant par ailleurs que l'eau est bien la source de l'oxygène en 2.

C'est également cette position 2, que la littérature décrit généralement comme réactive dans l'acétylation du scatole (35). Nous avons cependant obtenu en faisant réagir le chlorure d'acétyle sur le scatole en présence de diméthylaniline en phase benzénique, le N-acétylscatole. Ce composé qui présente en infrarouge les caractéristiques d'une cétone non conjuguée est fa-

cilement identifiable par RMN. Le méthyle en β donne un doublet centré à 7,84 τ . L'hydrogène en α donne un multiplet centré à 3,06 τ . Enfin le signal du méthyle du groupement acétyle est un simplet situé à 7,62 τ (CCl_4/TMS réf. int.).

Il nous a paru enfin intéressant d'étudier l'irradiation de ce composé. La migration d'un groupement acétyle par action de la lumière U.V. a, en effet, déjà été signalée par de nombreux auteurs. ANDERSON par exemple, (36), à la suite de BARTON, indique la transformation de l'acétate de phényle eno- et p-hydroxyacétophénone et en phénol.



L'irradiation du N-acétylscatole devait donc nous conduire normalement à l'acétyl-2-scatole.

III - IRRADIATIONS DU N-ACÉTYLSCATOLE

Deux types d'irradiation ont été effectués :

1/ La première consistait à irradier le N-acétylscatole en solution dans l'hexane, avec une lampe Hanovia à vapeur de mercure de 400 watts. L'irradiation a duré 1 h 30 mn. Environ 50 % d'acétyl-2-scatole sont alors formés, à côté d'autres produits d'irradiation. L'acétyl-2-scatole pur a été isolé de ce mélange par chromatographie sur colonne de silice. On sépare de cette façon environ 5 % de scatole, 10 % de N-acétylscatole et 35 % d'acétyl-2-scatole.

L'acétyl-2-scatole présente en infra-rouge une forte vibration -NH et les caractéristiques d'une cétone conjuguée. L'absorption U.V. à 304,5 m μ (hexane) est intense.

2/ L'irradiation par une lampe Camag 8 watts, de radiation sensiblement monochromatique située à 254 m μ , avait pour but d'étudier la variation de l'absorption U.V. du N-acétylscatole en solution dans l'hexane. A cette fin, on irradie directement des cuves en quartz d'épaisseur 0,1 cm, contenant la solution, et on suit la variation U.V. à l'aide d'un spectrophotomètre enregistreur. On constate alors très rapidement la diminution puis la disparition des maxima d'absorption du N-acétylscatole à 232, 284, 5, 293 m μ . L'absorption croît au voisinage de 210 m μ . Le nouveau maximum à 304,5 m μ est visible à partir de 15 mn d'irradiation. Ce maximum n'augmente plus au bout de 1 h 30 mn. La chromatographie sur plaque de silice révèle alors qu'il ne reste plus de N-acétylscatole en solution. Dans cette expérience, on voit donc que la migration du groupement acétyle est extrêmement rapide.

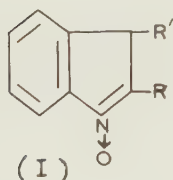
Nous venons d'exposer dans cette première partie les résultats que nous avons obtenus concernant l'oxydation par les peracides de magnésiens d'amines. Nous avons espéré obtenir des composés N-hydroxy, comme le laissait prévoir la littérature, et l'expérience devait nous permettre d'accéder à des composés bromés dont l'accès par les voies normales, ne présentait pas de difficultés.

C'est à la lumière de ces résultats que nous avons alors orienté nos recherches vers la synthèse de nitrones cycliques du type indolénine-N-oxyde. Nous devons par la suite montrer que ces composés existaient sous deux formes tautomères, dont l'une, N-hydroxy. Avant d'exposer l'ensemble de ce travail, il nous a paru indispensable de donner dans une introduction un bref aperçu sur quelques données récentes de la littérature, concernant la chimie des nitrones. Si cette chimie s'est considérablement développée durant les cinq dernières années, c'est qu'elle ne va pas sans présenter, en effet, de multiples aspects, dont certains fort séduisants.

DEUXIÈME PARTIE

INTRODUCTION

Les nitrones sont des composés qui contiennent le groupement $\text{>N} \rightarrow \text{O}$ rattaché à un atome de carbone. La liaison qui joint les deux atomes d'azote et d'oxygène est de caractère semi-polaire. Les indolénines-N-oxydes représentés par (I) sont donc des nitrones cycliques.

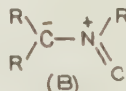
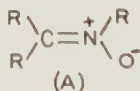


Le comportement du groupe nitrone ne va pas sans rappeler à certains égards celui du groupe carbonyle. Ainsi, la perte d'un proton sur un carbone adjacent facilitée en milieu basique (37), la réduction par les hydrures métalliques (38, 39) et l'addition de réactifs de GRIGNARD (40).

La chimie des nitrones a commencé à intéresser les chercheurs dès le début du siècle, mais c'est surtout durant la dernière décade que de profonds développements y ont été apportés. Une mise au point très intéressante de ces récents développements et des résultats de recherches antérieures a été présentée en 1964 par HAMER et MACALUSO (41). Nous ne ferons donc que reprendre brièvement quelques données qui nous ont paru essentielles, avant d'aborder la synthèse des indolénines-N-oxydes : dans une première partie, nous donnerons quelques généralités, puis nous exposerons les résultats de la littérature concernant le spectre U.V. et I.R. de ces produits. Dans une seconde partie, nous décrirons les diverses synthèses de nitrones que nous pouvions envisager, dont la plupart, et nous verrons pour quelles raisons, n'étaient pas applicables aux nitrones du type (I). Enfin, avant d'aborder en détail dans le premier chapitre la synthèse de ces dernières, nous envisagerons rapidement le cas posé par les isatogènes et les anthranils.

I - GENERALITES

Les nitrones peuvent être représentées sous la forme de deux structures en résonance (A) et (B) :



On a pu montrer que la forme (A) était la plus importante et c'est d'elle que nous tiendrons normalement compte.

L'isomérisie géométrique que l'on rencontre dans ces composés, a fait l'objet de plusieurs travaux (42, 43). Cependant, aucune étude systématique relative à la tautomérisation de nitrones à l'état pur ou en solution ne semble avoir été entreprise. Pourtant plusieurs chercheurs ont soulevé l'hypothèse de l'existence d'une forme N-hydroxy, tautomère de la forme nitron. Rien ne permettait cependant d'affirmer avec certitude l'existence d'une telle forme.

SAYIG (44), par exemple, envisage la création en milieu alcalin d'une tétrahydropyranylhdroxylamine (III), à partir de la N-n But- α -4-hydroxyméthylène nitron (II) :

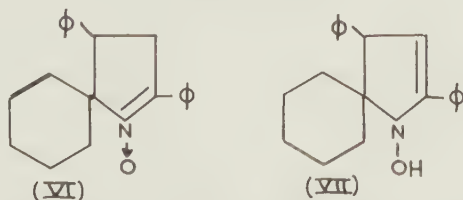


Cependant (III) n'a pas été isolé et aucune donnée spectroscopique ne permet d'affirmer avec une certitude complète ce résultat.

Les résultats de BONNET et ses Coll. (45) relatifs à la structure de Δ_1 -pyrroline-N-oxydes (IV), déterminée par résonance magnétique nucléaire, sont, par contre, pourvus d'intérêt. La N-hydroxypyrroline (V) pouvait en effet être envisagée. Or le spectre R.M.N. du produit à l'état pur révèle l'absence totale de protons oléfiniques. L'examen du spectre permet au contraire d'assurer que seule, la forme nitron (IV), se manifeste à l'état pur, comme en solution. La forme (V) aurait été facilement décelable, même dans une proportion de l'ordre de 5 %.

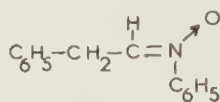


Ce résultat est tout à fait en accord avec les conclusions de KLOETZEL (46). Cet auteur obtient une variété de pyrrolines substituées et cherche à évaluer la contribution des deux formes, comme dans (VI) et (VII). Ici encore, les résultats RMN et I.R. permettent d'affirmer sans aucune ambiguïté que seule la forme nitron (VI) existe. Aucune trace de N-hydroxy n'est décelable :

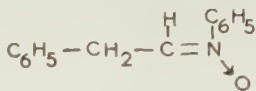


L'incertitude demeure, cependant, pour des nitrones telles que l' α -benzyl-N-phénylnitron (VIII) dont nous avons étudié les spectres R.M.N. dans différents solvants. Ce produit dissous dans le deutérochloroforme ou

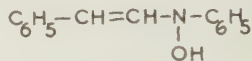
la pyridine, donne un spectre trop complexe pour n'envisager que la seule forme nitronne (VIII) : 2 multiplets d'égale intensité, centrés à 6,55 τ et 5,42 τ , 2 singlets à 3,72 et 3,61 τ ; un multiplet voisin de 3,22 τ (Pyridine/TMS réf. int.). Nous n'avons pas pu, pour autant, localiser le quadruplet du système (AB) contenu dans (X), ni détecter la présence d'un hydroxyle avec certitude, bien que le spectre infra-rouge montre une faible vibration à 970 cm^{-1} .



(VIII)



(IX)



(X)

Les spectres ne permettent pas non plus d'envisager l'existence des deux isomères (VIII) et (IX). Nous avons pu cependant constater que le spectre du produit dissous dans le phénol était parfaitement en accord avec la seule formule (VIII) ; le doublet du méthylène est centré à 6,00 τ ; l'hydrogène en α de la double liaison donne un triplet déformé vers 4,3 τ . Nous pouvons donc affirmer que dans un solvant comme le phénol, seule la forme nitronne apparaît, mais dans le deutérochloroforme et la pyridine, la forme N-hydroxy n'apparaît pas avec certitude.

De nombreux systèmes hétérocycliques ont fait d'autre part, l'objet d'études de tautomérisation (47). Nous pouvons citer par exemple le cas des hydroxypyridine-N-oxydes (XI) qui sont les tautomères des N-hydroxypyridones (XII). Les mesures de pK_a de ce produit ont permis de montrer qu'il existe en solution aqueuse sous ces deux formes en quantité comparable. L'étude RMN confirme ce résultat (48). Mais, bien que (XI) possède la structure des nitrones, les auteurs s'accordent généralement pour ne pas classer les pyridine-N-oxydes dans cette classe. C'est la raison pour laquelle nous n'avons fait que citer cet exemple.



(XI)



(XII)

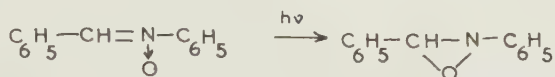
En conclusion, et à la lumière des résultats obtenus pour des pyrrolines-N-oxydes, remarquons que rien ne nous permettait de penser, à priori, que nous serions mis en présence d'un équilibre entre l'indolénine-N-oxyde et le N-hydroxyindole.

DONNEES SPECTROSCOPIQUES

Spectres U. V.

Les spectres U. V. de beaucoup de nitrones ont été étudiés, en particulier d'une série d' α ,N-diphénylnitrones (49). Des différences notables dans les emplacements des maxima d'absorption et la valeur de leur intensité, ont souvent été signalés (50). Ces erreurs sont dues à l'extrême sensibilité des

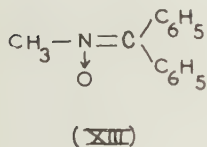
nitrones à la lumière. Nous avons nous-mêmes constaté qu'une solution alcoolique diluée d' α ,N-diphénylnitronne exposée à la seule lumière du jour, était considérablement modifiée au bout de quelques minutes ; l'intensité de l'absorption peut avoir diminué de moitié. Cette modification est due à la transformation photochimique de la nitronne en oxazirane,



Cette transformation en oxazirane sous l'effet de la lumière est l'une des réactions caractéristiques des nitrones (51, 52).

Spectres I.R.

L'attribution de la fréquence de vibration $\text{N} \longrightarrow \text{O}$ a souvent fait l'objet de nombreuses controverses. L'étude des spectres d'un grand nombre d'arylnitrones permet de situer cette bande dans une région comprise entre 1250 et 1280 cm^{-1} (53). Cependant KLOETZEL (46) attribue à cette liaison une bande située à 1545 cm^{-1} , pour des nitrones cycliques telles que (VI). Cette bande se retrouve d'ailleurs dans des nitrones telles que (XIII), dans les benzofuroxanes et les phénazine-N-oxydes. Elle apparaît coïncider dans les spectres, avec la fréquence de vibration asymétrique du groupe NO_2 (54). Certains auteurs cependant, (53) attribuent cette bande située vers 1540 cm^{-1} à la liaison $\text{C} = \text{N}$. Dans beaucoup d'autres cas, la fréquence de cette liaison $\text{C} = \text{N}$ est proche de 1600 cm^{-1} .

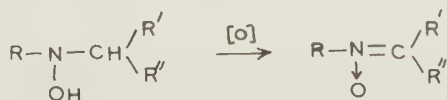


II - SYNTHÈSES DE NITRONES

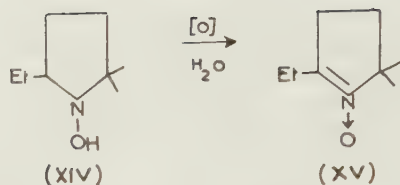
Diverses synthèses permettent d'accéder aux nitrones. Nous avons utilisé la plus courante, qui consiste à mettre en présence un composé carbo-nylé et une hydroxylamine. Cependant, nous pouvions envisager d'autres voies d'accès. Nous allons citer les plus intéressantes et montrer pourquoi elles n'étaient pas applicables à la synthèse d'indolénines-N-oxydes.

1 - Oxydation d'hydroxylamines N,N-disubstituées

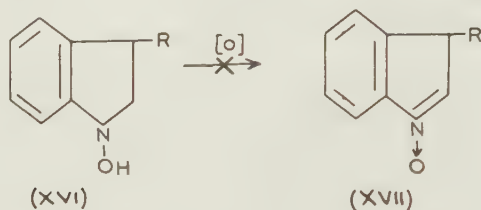
L'oxygène moléculaire, le ferricyanure de potassium, le permanganate, l'hydroperoxyde de t-butyle, etc, réagissent sur les hydroxylamines en donnant des nitrones : (55, 56).



L'oxydation par l'air a aussi été utilisée. De cette façon, TODD transforme l'éthyl-5-diméthyl-2,2-N-hydroxypyrrolidine (XIV) en 90 % de la nitronne correspondante : (57). La réaction se fait en présence d'acétate de cuivre.



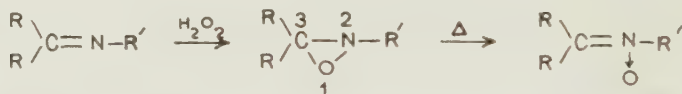
Il n'était pas possible cependant d'oxyder une N-hydroxyindoline telle que (XVI), en la nitrone (XVII)



En effet, des auteurs ont signalé que l'oxindole était le principal produit d'oxydation des indolines.

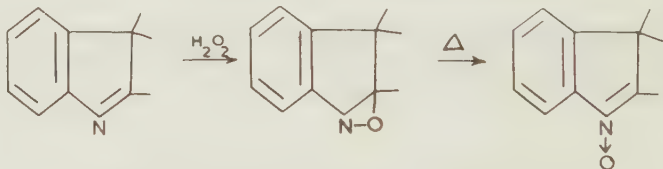
2 - Isomérisation thermique d'oxaziranes

Les oxaziranes, obtenues par action de l'eau oxygénée sur les imines (58, 59), peuvent se réarranger sous l'effet de la chaleur, en nitrones.



La t-butyl-2-phényl-3-oxazirane donne ainsi à une température de l'ordre de 60° et avec un excellent rendement, l' α -phényl-N-t-butyl-nitron (60).

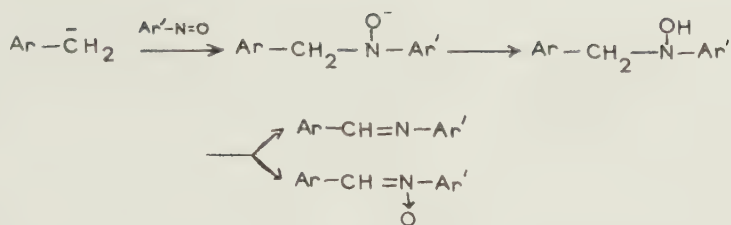
L'obtention directe d'oxaziranes n'était pas possible sur les indoles non substitués, et cette méthode ne pouvait par conséquent s'appliquer. Cependant, nous avons tenté d'oxyder par l'eau oxygénée, la triméthyl-2,3,3-indolénine, en vue d'obtenir l'oxazirane correspondante.



Nous aurons l'occasion de donner dans notre dernier chapitre quelques résultats relatifs à cette réaction.

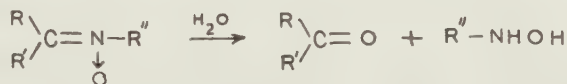
3 - A partir de composés nitrosés aromatiques

Les composés nitrosés aromatiques réagissent rapidement avec les corps contenant un méthylène actif. Le schéma suivant a été proposé :

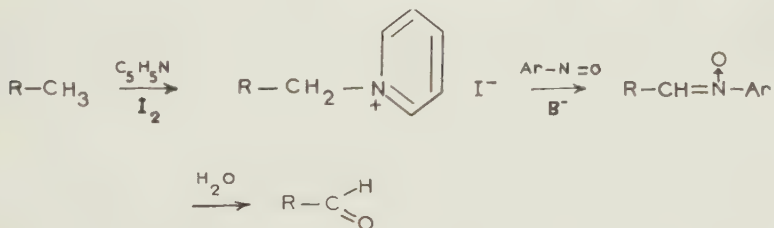


Parfois un mélange de nitrone et d'anil est obtenu, mais dans certaines conditions, seule la nitrone peut être obtenue (61).

Nous n'avons pas pu exploiter cette réaction, mais nous devons toutefois signaler son importance en raison des débouchés nombreux qu'elle offre : elle a été en effet utilisée par de nombreux auteurs, en vue de la synthèse de composés carbonylés, obtenus par hydrolyse des nitrones intermédiaires :



C'est surtout en série stéroïdique qu'elle donne lieu à des applications diverses : ainsi la préparation d'aldéhydes en 21 de la cortisone et de l'hydrocortisone (62), et de la 9 (α) fluoro et 9 (α) chloro-hydrocortisone (63, 64). Les nitrones intermédiaires sont obtenues dans la réaction de KROENKE (61) : on met en œuvre un sel de pyridinium et le composé nitrosé en milieu basique.



Toute une série d'aldéhydes aliphatiques fragiles et de cétones ont pu être obtenus de cette façon (41).

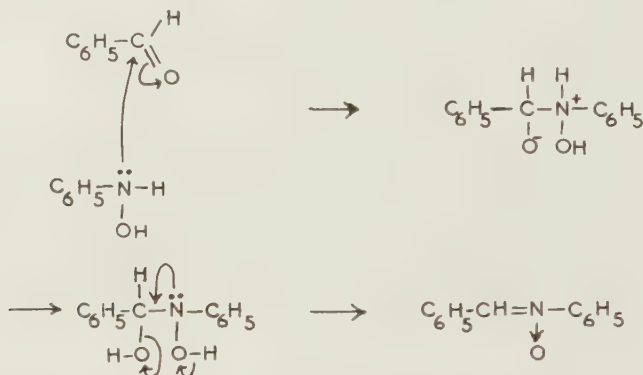
4 - Action d'un composé carbonylé et d'une hydroxylamine

La réaction qui consiste à faire réagir un composé carbonylé et une hydroxylamine est tout à fait générale pour la préparation de nitrones (65) :

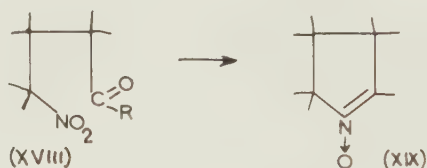


Ainsi l' α ,N-diphénylnitronne est obtenue très facilement quand on fait bouillir une solution benzénique contenant des quantités stoechiométriques de

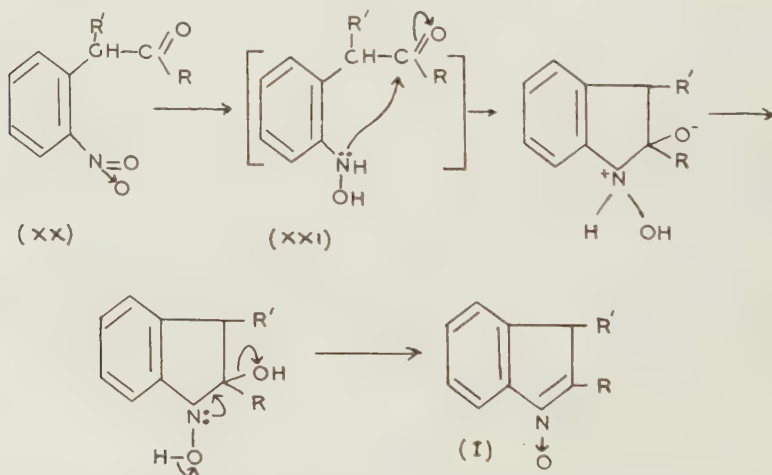
β -phénylhydroxylamine et d'aldéhyde benzoïque. Le rendement est voisin de 100 % et le mécanisme réactionnel s'interprète facilement.



Des auteurs (66, 67, 39) synthétisent de cette façon des nitrones cycliques obtenues par cyclisation de γ -nitrocétones :

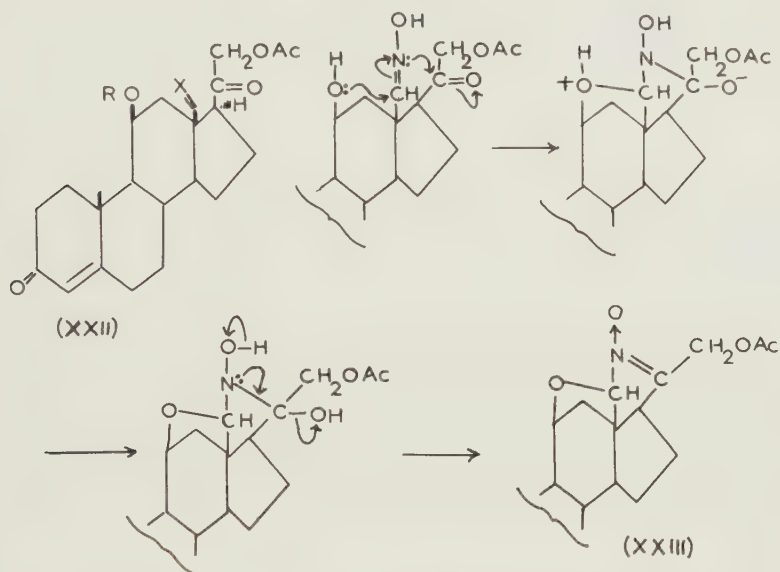


Nous pouvons donc penser pouvoir appliquer également cette synthèse, à l'obtention des indolénines N-oxydes (I). La cétone o-nitrobenzylique (XX) est réduite en cétone o-hydroxylaminée (XXI) qui se cyclise en (I) :



Des nitrones cycliques ont pu être obtenues par une voie presque identique : BARTON, par exemple (68) constate la formation d'une nitronne intermédiaire dans la synthèse de l'acétate d'aldostérone. L'acétate de corticostérone

(XXII ; R = H, X = H₂) est transformé par un excès de chlorure de nitrosyle en nitrite acétate de corticostérone (XXII ; R = NO, X = H₂). Ce nitrite est irradié pour donner l'oxime de l'acétate d'aldostérone (XXII ; R = H ; X = N - OH). En chauffant cette oxime dans le méthanol, la nitrone (XXIII) est obtenue à travers le mécanisme suivant, déclenché par le doublet de l'oxygène :

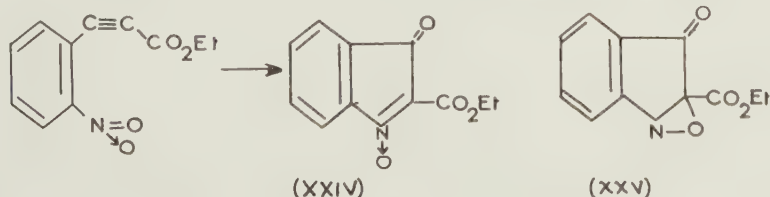


Nous venons donc de décrire quelques synthèses usuelles de nitrones et d'indiquer comment des nitrones cycliques du type (I) pouvaient être obtenues par réduction d'o-nitrobenzylcétones. Avant d'exposer le détail de ces synthèses dans le chapitre I, il nous reste à considérer deux systèmes qui présentaient en commun avec les nitrones le groupe $\text{>N} \longrightarrow \text{O}$; ce sont les isatogènes et les anthranils.

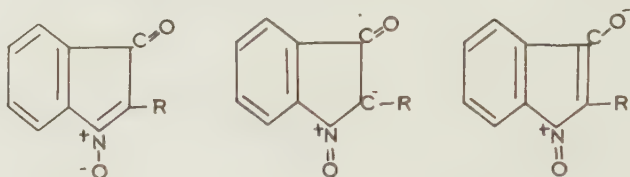
III - CAS DES ISATOGENES ET DES ANTHRANILS

1 - LES ISATOGENES

Les premiers composés de cette série ont été obtenus par BAEYER (69) au cours de ses recherches sur l'indigo. La cyclisation de l'o-nitrophényl-propionate d'éthyle en milieu acide, conduit à l'isatogénate d'éthyle (XXIV). La structure (XXV) de l'isoiatogénate avait d'abord été envisagée.



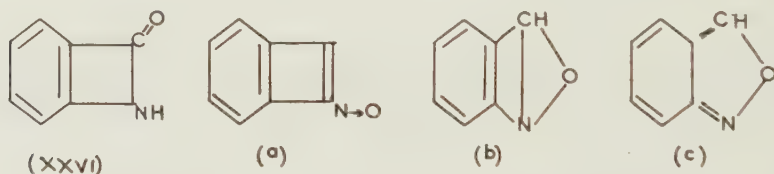
Les isatogènes possèdent donc les deux groupements actifs $C = O$ et $\gg N \rightarrow O$. Plusieurs hybrides de résonance doivent être en général considérés :



Cette considération permet d'expliquer que les isatogènes ne sont en général pas classés dans le groupe des nitrones.

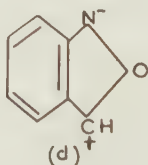
2 - LES ANTHRANILS

L'antranil a été obtenu pour la première fois par FRIEDLANDER (70) dans la cyclisation de l'aldéhyde o-nitrobenzoïque. Cet auteur l'écrivait comme la lactame (XXVI) de l'acide anthranilique. BAMBERGER qui obtint par la suite le C-méthylantranil devait réfuter cette formule. On sait maintenant que l'antranil doit être considéré comme un mélange de plusieurs formes tautomères comme (a), (b) et (c). Il était intéressant pour nous de connaître la contribution de la nitrone (a) dans ce mélange.



Or, KOHLRAUSH dans son étude spectrographique de systèmes hétérocycliques condensés (71), trouve que le spectre de l'antranil diffère remarquablement des spectres d'autres composés bicycliques tels que le benzoxazole, le benzothiazole, l'indole, l'indazole. Par conséquent l'antranil ne devait pas contenir le noyau benzénique et la formule quinonique (c) décrivait assez bien ce composé.

Plus récemment, ABRAMOVITCH (72) s'appuyant sur les travaux de JENSEN, puis DEL RE (73), ont attribué finalement à l'antranil la structure d'un benzisoxazole (d).



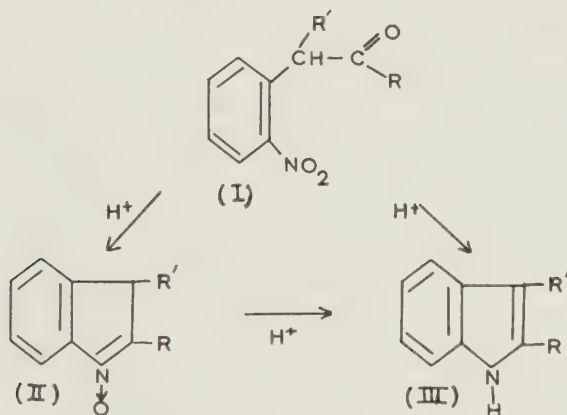
Il n'est donc pas possible de considérer l'antranil comme une nitrone.

CHAPITRE I

SYNTHÈSES D'INDOLENINES-N-OXYDES

Les quelques données générales concernant la préparation de nitrones, que nous venons d'énumérer, nous permettaient donc de penser que la synthèse des indolénines-N-oxydes (II) serait abordable en partant des composés carbonylés o-nitrés (I).

Il est intéressant de rappeler que la réduction de tels composés avait déjà été entreprise au début de ce siècle par BAEYER, JACKSON et WEERMAN, qui montraient que l'indole (III) était le produit de cette réduction. Les auteurs décrivaient ainsi les indoles où $R' = H$; $R = H, CH_3, C_6H_5$, obtenus par réduction des composés carbonylés correspondants avec le chlorure stanneux, le zinc et le chlorure d'ammonium, ou le zinc et l'ammoniaque (74, 75, 77). Il était raisonnable de penser que (III) provenait de la réduction ultérieure



de (II). Le problème était donc pour nous d'isoler cette nitronne "intermédiaire" avant que la réduction en indole ne s'effectue. Le choix du réducteur et du solvant devait d'abord retenir notre attention ; aussi dans un premier point, nous comparerons divers moyens de réduction possibles, et nous justifierons l'emploi du zinc et du chlorure d'ammonium. Dans un second point, nous décrirons l'obtention des composés carbonylés o-nitrés (I) dont plusieurs n'étaient pas mentionnés dans la littérature. Enfin, la synthèse des nitrones où $R = R' = H$; $R' = H, R = CH_3$; $R' = H, R = C_6H_5$, fera le principal objet de ce chapitre. Nous réserverons pour le chapitre suivant l'étude spectrographique U.V., I.R., R.M.N. de ces composés.

I - DONNEES GENERALES

1 - CHOIX DU REDUCTEUR

L'extrême sensibilité des nitrones à la seule lumière du jour, la facilité avec laquelle les indolénines-N-oxydes devaient pouvoir donner des oxindoles sous l'action de l'air, nous ont conduits à effectuer toutes les opérations que nous allons décrire, sous azote et à l'abri de la lumière. Il était indispensable d'autre part, de suivre la réaction en infrarouge : des prélèvements sont faits à intervalles réguliers, qui permettent d'apprécier la diminution, puis la disparition des deux bandes de vibration du groupement nitré, situées vers 1520 et 1340 cm^{-1} , et de constater également l'affaiblissement puis la disparition de la bande carbonyle, qui nous assurera que la cyclisation s'est effectuée. Enfin la réduction de la nitronne en indole nous apparaîtra tout de suite, par la présence de la vibration -NH du noyau indolique, située vers 3490 cm^{-1} .

Nous avons tenté d'abord la réduction de l'aldéhyde o-nitrophénylacétique (I ; $\text{R} = \text{R}' = \text{H}$) par le zinc et l'acide acétique à froid. En effet, l' α , N-diphénylnitronne est obtenue de cette façon, en mettant en présence le nitrobenzène et l'aldéhyde benzoïque (49). Nous avons cependant constaté que, lors de la réduction de l'aldéhyde o-nitrophénylacétique, l'indole prend immédiatement place dans la réaction, sans qu'aucun produit intermédiaire ne puisse être isolé. Nous avons alors tenté une réduction en milieu basique.

Des hydroxylamines sont en effet obtenues lorsque des composés nitrés sont réduits par le zinc et l'ammoniaque. Dans le cas de l'aldéhyde o-nitrophénylacétique nous devons trouver cependant que le groupe nitré était intouché. Par contre, la polymérisation de l'aldéhyde se manifestait rapidement.

La réduction sélective en hydroxylamine par l'hydrure d'aluminium lithium nous a paru également abordable. En effet, il eût été possible d'employer les quantités spécifiques de réducteur pour obtenir uniquement l'hydroxylamine, et ne pas risquer la formation ultérieure d'indoles. Des hydroxylamines ont pu être obtenues par cette voie, quand on procède à l'addition inverse de l'hydrure sur le composé nitré (76). Cependant un essai effectué sur l'o-nitrométhylbenzylcétone (I ; $\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{H}$) nous a permis d'obtenir un mélange de méthyl-2-indole et d'o-aminométhylbenzylcétone. D'autre part, nous avons trouvé que le borhydrure de potassium était sans action sur la nitrocétone.

Le zinc et le chlorure d'ammonium en solution aqueuse ont été souvent utilisés pour réduire le groupement nitré en hydroxylamine. C'est de cette façon que la phénylhydroxylamine est obtenue à partir du nitrobenzène avec un excellent rendement (23). C'est ainsi également, que certaines pyrrolines-N-oxydes ont pu être synthétisées (39). Nous avons procédé en général en utilisant des quantités stoechiométriques de chlorure d'ammonium et de cétone. Cette méthode permet d'accéder à des rendements assez corrects en nitrones. Cependant, ceux-ci devaient être encore conditionnés par le choix du solvant dans lequel le composé carbonylé était dissous.

2 - CHOIX DU SOLVANT

L'éthanol ou le méthanol sont utilisés par certains auteurs (78) dans

les réductions de composés nitrés en hydroxylamines. L'emploi de tels solvants permet d'homogénéiser la phase aqueuse réductrice et la phase organique. La réduction s'en trouve d'autant accélérée. C'est la raison pour laquelle il nous fut impossible de les utiliser, car nous ne pouvions isoler la nitrone, qui se transformait rapidement en indole au sein de ce milieu.

L'utilisation d'un solvant peu polaire comme le benzène ne s'est pas révélée meilleure : la trop grande hétérogénéité de la solution ne permet pas une réduction assez efficace du produit nitré.

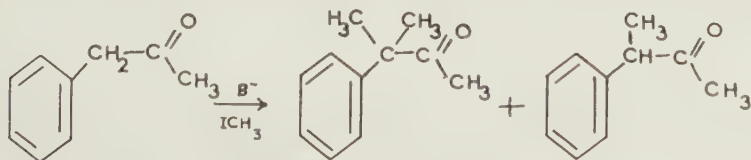
C'est finalement l'éther et mieux le tétrachlorure de carbone qui nous ont donné les résultats les plus satisfaisants : la réduction en hydroxylamine est suffisamment rapide sans l'être trop, et l'isolement de la nitrone est alors possible.

II - OBTENTION DES COMPOSES CARBONYLES ORTHO-NITRES

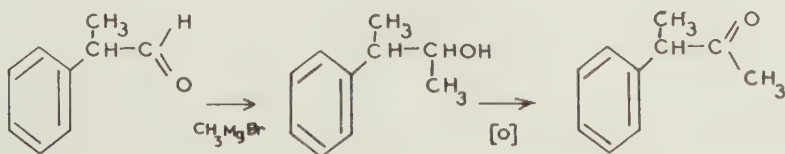
L'aldéhyde o-nitrophénylacétique a été obtenu dans une réaction décrite par WEERMAN (79). L'o-nitrocinnamamide, obtenu par action du gaz ammoniac sur l'o-nitrocinnamate de méthyle, conduit à travers une réaction d'HOFFMAN à l'o-nitrostyrylisocyanate. Cet ester, qui n'est pas isolé dans la réaction, est transformé par action du méthanol en o-nitrostyrylcarbamate de méthyle. L'hydrolyse de ce composé donne finalement l'aldéhyde.

Nous nous sommes inspirés de la technique décrite par NEBER (80) pour la nitration des cétones aromatiques. Dans le cas de la méthylbenzylcétone le dérivé o-nitré est obtenu avec un excellent rendement quand on fait agir l'acide nitrique fumant à une température comprise entre - 20 et - 30°. Le dérivé o-nitré est purifié par oximation. 60 % de cétone pure peuvent ainsi être obtenus. La même technique a été employée dans la nitration de la désoxybenzoïne (I ; R' = H , R = C₆H₅).

L'obtention de l'o-nitrophényl-3-butanone-2 (I; R = R' = CH₃) est moins aisée. Nous avons d'abord tenté sans succès de faire réagir l'iodure de méthyle sur l'o-nitrométhylbenzylcétone, en présence de t-butylate de potassium. Cette réaction n'a pas conduit au produit cherché. De même l'action de l'iodure de méthyle sur la méthylbenzylcétone, conduit à un mélange de phényl-3-butanone-2 et de phényl-3-méthyl-3-butanone-2, difficilement séparables :



Il était mieux de réaliser l'oxydation par l'anhydride chromique dans la pyridine du phényl-3-butanol-2, obtenu dans une synthèse magnésienne classique à partir de l'aldéhyde hydratropique (81) :

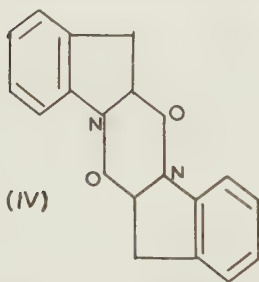


La nitration de cette cétone à basse température donne un mélange de composés o- et p-nitrés. Une séparation par les oximes est impossible et le produit brut, après entraînement à la vapeur, doit être chromatographié sur colonne de silice. Le rendement final est médiocre (35 %).

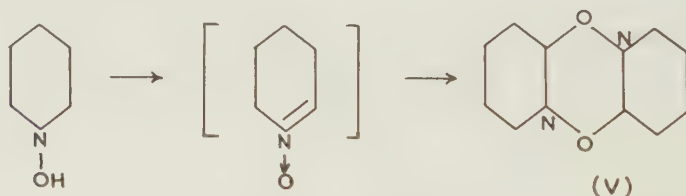
L'aldéhyde o-nitrohydratropique a aussi été préparé par nitration directe à froid. On obtient un mélange constitué en parties approximativement égales d'isomères o- et p-. Une chromatographie sur colonne de silice permet encore de séparer ces isomères ; le rendement en isomère ortho pur est faible (25 %).

III - L'INDOLENINE-N-OXYDE

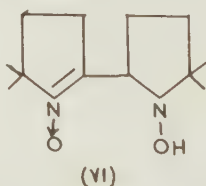
L'indolénine-N-oxyde (II; R = R' = H) est produit dans la réduction à température ambiante de l'o-nitrophénylacétaldéhyde dissous dans l'éther, par le zinc et le chlorure d'ammonium en solution aqueuse. A la fin de la réaction qui dure 1 h 30 environ, on obtient une huile colorée, instable, dont les spectres I.R. et R.M.N. sont en accord avec la formule de l'indolénine-N-oxyde. Quand on reprend cette huile dans l'éther ou le chloroforme, on assiste à la cristallisation de fines aiguilles vertes, insolubles dans la plupart des solvants organiques. L'analyse de ce solide révèle qu'il a la même composition centésimale que l'indolénine-N-oxyde. L'étude de son spectre U.V., son point de fusion élevé (F = 210°), nous ont fait penser qu'il s'agissait d'un dimère. Ceci a été vérifié par la spectrographie de masse. Il nous a paru raisonnable d'attribuer à ce dimère la formule (IV).



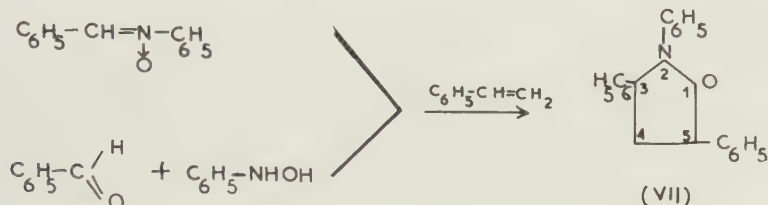
La dimérisation des nitrones a souvent été citée dans la littérature. Ainsi, l'oxydation de la N-hydroxypipéridine ne conduit pas à la nitronne attendue mais au dimère (V) (82).



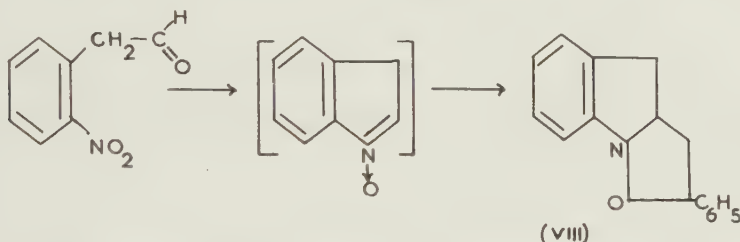
Les pyrrolines-N-oxydes ont également tendance à se polymériser en donnant des dimères de ce type, quand on les laisse à température ambiante. Dans certains cas, par catalyse basique, des dimères du type "aldol" peuvent être obtenus. C'est le cas du diméthyl-5, 5- Δ_1 -pyrroline-N-oxyde qui en présence de sodamide donne (VI) (83).



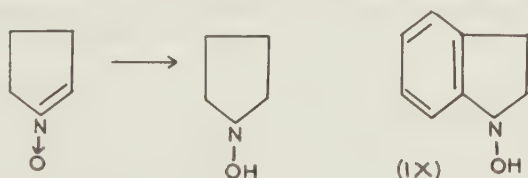
Le dimère (IV) devait se révéler difficilement abordable, en particulier en raison de sa très grande insolubilité. Il était plus intéressant de tenter d'empêcher la dimérisation de l'indolénine-N-oxyde, en formant "in situ" un composé d'addition caractéristique de celui-ci. L'addition 1,3 de diènes conjugués ou de cycloalcènes sur les nitrones, est en effet connue (84, 85) : quand on fait bouillir l' α -N-diphénylnitrone dans le styrène, pendant 24 heures, on obtient ainsi la triphényl-2, 3, 5-isoxazolidine (VII). Ce composé est égale-



ment obtenu quand on fait réagir un mélange équimoléculaire d'aldéhyde benzofique et de phénylhydroxylamine dans un excès de styrène. Cependant, nous n'avons pu obtenir l'isoxazolidine (VIII) en faisant réagir une solution benzénique d'indolénine-N-oxyde avec le styrène.



Nous avons alors tenté de réduire la nitrone en solution étherée, par l'hydrure d'aluminium-lithium. En employant ce réducteur, THESING obtient la N-hydroxypyrrolidine à partir du Δ^1 -pyrroline-N-oxyde (38).

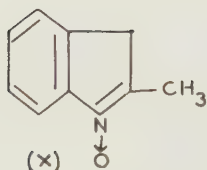


En fait, au lieu de la N-hydroxyindoline (IX) attendue, nous avons obtenu l'indole dans cette réduction. Et un essai avec le borhydrure de potassium devait donner le même résultat.

En conclusion, la dimérisation de l'indolénine-N-oxyde à sec, nous empêchait d'isoler ce produit sous sa forme nitrone. La caractérisation de celle-ci, formée "in situ", ne pouvait non plus se faire avec certitude. L'étude d'un composé substitué en 2, devait nous apporter davantage de renseignements.

IV - LE METHYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE

Le méthyl-2-indolénine-N-oxyde (X) a été obtenu dans la réduction de l'o-nitrométhylbenzylcétone en solution dans le tétrachlorure, par le zinc et le chlorure d'ammonium, (86)

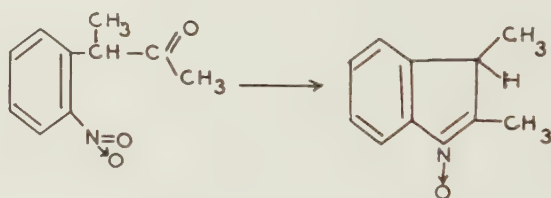


La réaction n'excède pas deux heures en général, et la nitrone cristallise facilement à partir de l'éther et de l'éther de pétrole. On obtient des aiguilles incolores $F = 78^\circ$. Ce solide se colore très rapidement à la lumière et à l'air, au contact duquel il se transforme en un composé carbonylé. Enfin, dans les solutions acides, il donne une couleur verte intense.

Le méthyl-2-indolénine-N-oxyde se transforme très rapidement en méthyl-2-indole en présence de zinc, à froid, ou de noir animal.

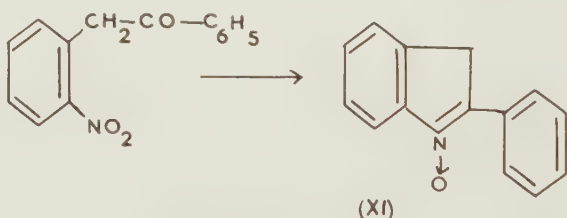
Cette désoxygénation des nitrones a déjà été rapportée par plusieurs auteurs. Elle est effectuée très facilement par la poudre de fer ou de zinc, l'étain, le soufre, l'hydrogénation catalytique. Ainsi le Δ_1 -pyrroline-N-oxyde est transformé en Δ_1 -pyrroline par le zinc et l'acide acétique (40) et des résultats semblables ont été obtenus avec d'autres nitrones (46, 87, 88).

En procédant de façon tout à fait analogue, nous avons obtenu également le diméthyl-2,3-indolénine-N-oxyde, en réduisant l'o-nitrophényl-3-butanone-2.

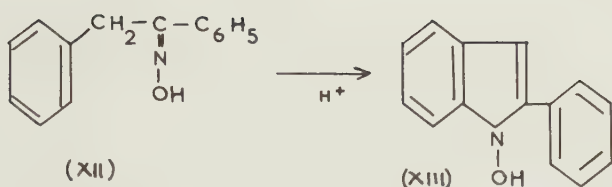


V - LE PHENYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE

Il était intéressant pour compléter cette étude d'indolénines-N-oxydes mono ou disubstitués, d'examiner la cyclisation de l'o-nitrodésoxybenzoïne qui devait normalement nous conduire au phényl-2-indolénine-N-oxyde (XI).



Mais l'intérêt de cette cyclisation résidait aussi dans le fait qu'il serait possible de comparer la nitrone (XI) au phényl-2-N-hydroxyindole (XIII) découvert par FISHER dans la cyclisation en milieu acide de l' α -benzoïne oxime (XII), et dont nous avons déjà eu l'occasion de parler dans la première partie de cet exposé :



Tout d'abord, nous avons vérifié que le spectre R.M.N. de (XIII) dissous dans la pyridine ou le DMSO (la solubilité dans le deutérochloroforme étant réduite), était bien en accord avec la formule N-hydroxy généralement admise dans la littérature. Ce résultat étant acquis, il était intéressant de déterminer si la nitrone attendue (XI) et le N-hydroxy (XIII), étaient une seule espèce chimique existant sous deux formes tautomères, ou deux individus chimiques différents. Dans ce dernier cas, qui nous semblait peu probable, il eût été également intéressant d'étudier l'éventuel passage de l'un à l'autre. Or l'expérience devait nous permettre de trancher rapidement entre ces deux éventualités : le composé obtenu dans la cyclisation de l'o-nitrodésoxybenzoïne est en tous points identique à (XIII). Les spectres I.R. des deux produits sont superposables. Le point de fusion d'un mélange de ces deux composés n'est pas abaissé.

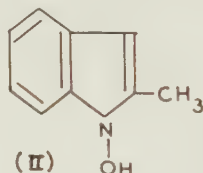
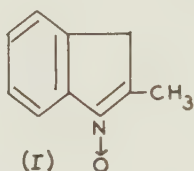
A première vue, (XI) n'était donc pas une nitrone, mais un N-hydroxy-indole. Or, le spectre R.M.N. de (XI) ou (XIII) en solution saturée dans le deutérochloroforme devait faire apparaître un signal à 6,14 τ , correspondant sans aucun doute possible, au méthylène du phényl-2-indolénine-N-oxyde. Nous pouvions dès lors affirmer que (XI) ou (XIII), produit unique, existait en solution sous deux formes tautomères. Dans le DMSO ou la pyridine, seule la forme N-hydroxy apparaît ; dans le deutérochloroforme, la forme nitrone intervient.

A la lumière de ces résultats, nous devons alors naturellement examiner l'existence de ces deux formes pour les autres nitrones que nous avons synthétisées. L'exposé et la discussion des résultats de ces études spectroscopiques feront l'objet du prochain chapitre.

CHAPITRE II

TAUTOMÉRISATION D'INDOLÉNINES-N-OXYDES EN SOLUTION

L'étude de la tautomérie liant les indolénines-N-oxydes aux N-hydroxyindoles en solution fera le principal objet de ce chapitre. Un équilibre entre ces deux formes apparait en premier lieu par la considération des spectres RMN de ces composés dans différents solvants, donneurs ou accepteurs de protons. Ainsi, il est possible d'obtenir en solution, soit le méthyl-2-indolénine-N-oxyde (I) soit le méthyl-2-N-hydroxyindole (II).



Ce sont les données spectroscopiques RMN, U.V., I.R. obtenues à partir de ce composé que nous avons choisies d'analyser en détail. Elles nous permettront par la suite de proposer un mécanisme, expliquant la formation de (I) ou (II) suivant le milieu.

I - ETUDE R.M.N.

La spectrographie R.M.N. se prête particulièrement bien à l'étude d'une tautomérie comme celle que nous envisageons. En effet, le méthyl-2-indolénine-N-oxyde (I) et le méthyl-2-N-hydroxyindole (II) se manifestent très différemment ; la nitrone (I) possède un méthylène et un méthyle, qui doit se différencier facilement du méthyle de (II). Le rapport des intensités de ces deux méthyles donne immédiatement la proportion des deux tautomères dans le mélange. (II) est encore caractérisé par le proton éthylénique en β et par l'hydroxyle. Mais les signaux correspondants aux glissements chimiques de ces deux protons, risquent éventuellement d'être masqués par le magma aromatique correspondant à (I) et (II).

Pour simplifier l'exposé des résultats de nos mesures, nous avons groupé ceux-ci dans les deux tableaux I et II ; d'autre part, la planche I montre l'aspect schématique des spectres obtenus avec une variété de solvants, dans une région comprise entre 6,5 et 9 τ .

L'étude du spectre du produit dissous dans le tétrachlorure de carbone, révèle en premier lieu que celui-ci se présente sous ses deux formes tautomères, la forme N-hydroxy étant nettement prédominante. Le signal du méthyle de (II) à 7,75 τ est tout à fait en accord avec cette formule : un signal à 7,72 τ est en effet observé dans le spectre du méthyl-2-indole. Le signal à 8,84 τ du méthyle de la nitrone révèle par contre un très fort blindage que l'on peut attribuer à un effet de solvant.

TABLEAU I**
Solvants Accepteurs

	OH	CH ₂	CH ₃ (II)	CH ₃ (I)	% (I)
C ₅ H ₅ N		—	7, 53*	—	0
CH ₃ CN	3, 95	—	7, 63*	—	0
CH ₃ NO ₂	4, 0	6, 54	7, 65	8, 04	20
C ₆ H ₅ OCH ₃	3, 98		7, 73*	8, 64	30

* J = 1,2 Hz. (doublet)

CCl ₄	4, 31	7, 47	7, 75	8, 84	33
------------------	-------	-------	-------	-------	----

TABLEAU II**
Solvants Donneurs

CDCl ₃	4, 11	6, 95	7, 69	8, 32	37
CDCl ₃ + C ₆ H ₅ OH	4, 12	6, 83	7, 71	8, 02	60
C ₆ H ₅ OH	—	7, 32	—	7, 95	100

** T.M.S. Référence interne.

Examinons maintenant l'effet de solvants accepteurs de protons sur le déplacement de l'équilibre.

1/ Le tableau I révèle que dans la pyridine et l'acétonitrile le méthyl-2-N-hydroxyindole est obtenu pur. Le proton éthylénique en β est couplé avec le méthyle ; la constante de couplage est faible (J = 1,2 Hz). Dans la pyridine, le signal du proton éthylénique est visible à 3,77 τ (multiplet).

L'effet du nitrométhane était plus difficile à prévoir. Ce composé qui possède à la fois un hydrogène protonisable et un centre électronégatif dû aux atomes d'oxygène du groupement nitré, agit comme un solvant bifonctionnel, donneur-accepteur. Le résultat indique que c'est cette dernière fonction qui se manifeste vis-à-vis de la nitrone, en favorisant la forme N-hydroxy.

2/ L'extrême instabilité du produit en milieu acide, a rendu difficile

le choix des solvants donneurs de protons : quand on ajoute une goutte d'acide trifluoroacétique dans une solution de celui-ci dans le deutérochloroforme, la couleur devient en quelques instants très foncée. Au bout de quelques minutes la solution est vert très sombre. Un spectre infra-rouge du produit tiré à sec montre alors qu'il s'est transformé en milieu acide en un composé carbonylé. Le même résultat est obtenu quand une solution de deutérochloroforme contenant des traces de gaz chlorhydrique est utilisée.

L'examen du spectre du produit en solution dans le deutérochloroforme pur révèle déjà cependant un léger déplacement de l'équilibre en faveur de la nitrone. Le déplacement devient tout à fait sensible quand des quantités stoechiométriques du produit et de phénol sont mises en œuvre. Enfin, la nitrone pure est obtenue en solution dans le phénol.

Les schémas représentés sur la planche I mettent d'autre part en évidence les écarts considérables subis par les signaux du méthyle et du méthylène de (I). (respectivement, 0,89 et 0,93 τ). Par contre, un écart maximum de 0,12 τ est enregistré pour le signal du méthyle de (II). Il est raisonnable de penser que ces glissements chimiques sont dûs aux interactions spécifiques du solvant qui affectent principalement les molécules de la nitrone.

L'étude RMN du produit à l'état pur, devait nous permettre d'examiner la structure de celui-ci en l'absence de solvant. Malheureusement à la température à laquelle on est contraint d'opérer (120°), on constate que le produit se décompose. Cette étude RMN n'a donc pu être réalisée.

Les tableaux III et IV groupent les résultats des mesures qui ont été obtenus avec d'autres nitrones dont nous avons décrit la synthèse au chapitre I.

TABLEAU III**

	Solvant	Formes en Présence	OH	H (α)	H (β)	CH ₂	%A
R = R' = H	CDCl ₃	A + B		3,47 (m)		6,42	~40
R = C ₆ H ₅ ; R' = H	CDCl ₃	A + B	1,15	—	3,7 (m)	6,14	~40
R = C ₆ H ₅ ; R' = H	DMSO	B	-1,17	—	3,37 (m)	—	0
R = C ₆ H ₅ ; R' = H	Pyridine	B		—	3,4	—	0

TABLEAU IV**

	Solvant	Formes en présence	OH	H (β)	CH ₃ (α) B	CH ₃ (β) B	CH ₃ (α) A	CH ₃ (β) A	%A
R = R' = CH ₃	CCl ₄	A + B	1,75	7,6	7,90	8,77	9,22	9,35*	30

* doublet ; J = 7,8 Hz.

**A : Forme Nitrone ; B : Forme Hydroxy.

En conclusion, cette étude par RMN nous permet d'affirmer que les

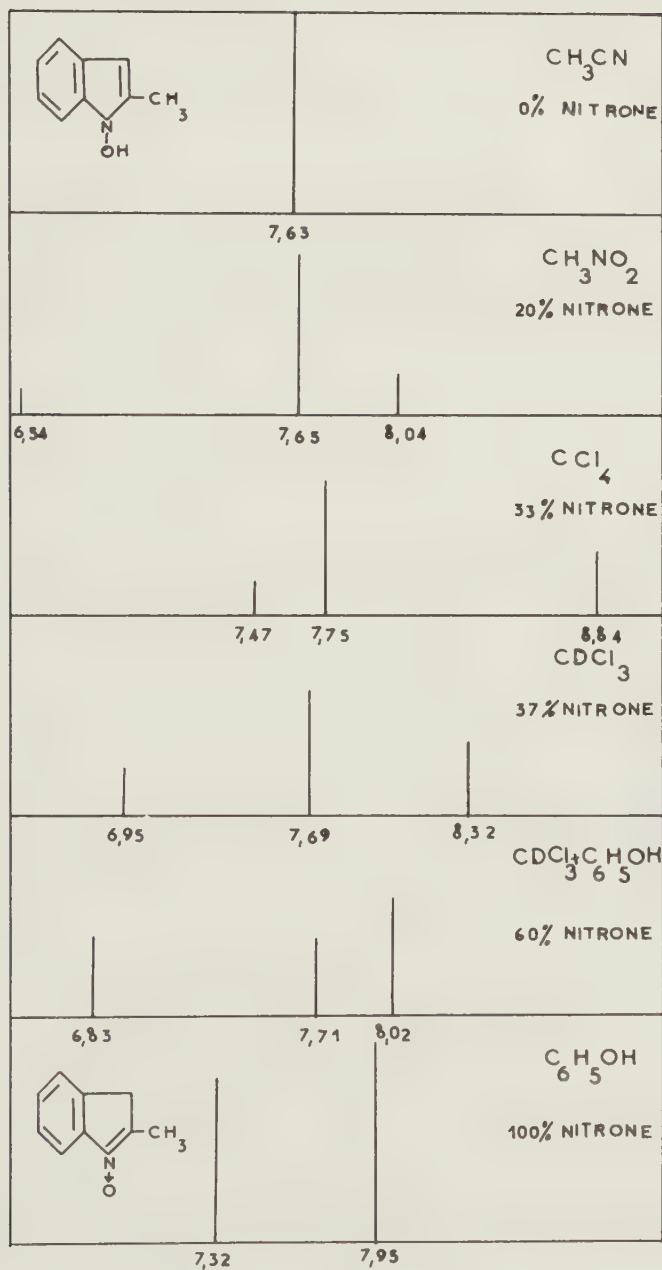


Planche I

deux formes tautomères (I) et (II) peuvent être isolées à l'état pur, et qu'un équilibre entre celles-ci est facilement mesurable dans différents solvants. Il était alors intéressant d'étudier leur comportement en U.V.

II - ETUDE U.V.

A la lumière des résultats RMN que nous venons de donner, les spectres U.V. de (I) ou (II) ont été enregistrés dans différents solvants. (Tableau V). Deux régions principales peuvent être considérées ; l'une, de forte absorption, voisine de 222 m μ , l'autre de plus faible absorption, située entre 275 et 285 m μ . Le méthyl-2-indole en solution dans l'alcool 95°, absorbe dans des régions très voisines avec une structure fine qui apparaît à 275 et 289 m μ . (tableau VI).

TABLEAU V

	E ₁		E ₂	
	$\lambda_{\max}$ (m μ)	ϵ	$\lambda_{\max}$ (m μ)	ϵ
ALCOOL 95 (PLANCHE II)	223, 5	30.000	277-286	7 400
CHCl ₃	—	—	277	7 000
Ether	224, 5	30.000	275-285	7 600
CCl ₄	—	—	273	7 500
CH ₃ CN	224	30.000	277-286	7 500

TABLEAU VI

λ	220	275	289
ϵ	42 000	7870	5.950

Méthyl-2-indole (Alcool 95)

L'examen des résultats que nous avons groupés dans le tableau V, révèle qu'il est difficile de tenter une attribution pour les maxima enregistrés, puisque le spectre du méthyl-2-N-hydroxyindole pur dans l'acétonitrile ne diffère pratiquement pas de celui enregistré dans le tétrachlorure, ou cependant nous savons par le spectre RMN, que le tiers du mélange en solution est constitué par la nitroène (I). D'autre part, aucun changement notable n'est observé dans le spectre du produit dissous dans l'alcool, en présence d'une trace de soude ou d'acide p-toluène sulfonique. Il est donc raisonnable de penser que les différentes transitions effectuées dans (I) et (II) sont très

voisines. Par contre, en infrarouge, ces deux tautomères devaient absorber différemment.

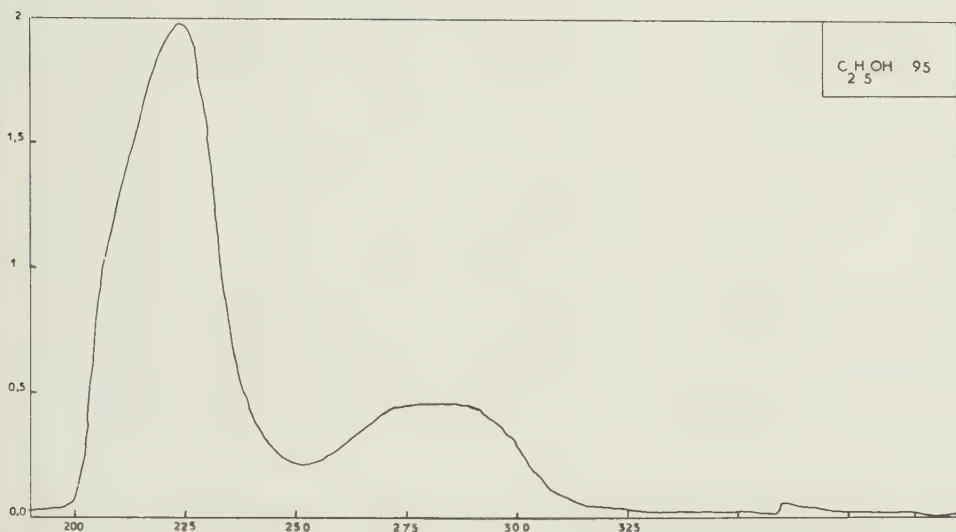


Planche II

III - ETUDE I.R.

L'étude par I.R. de la tautomérisation liant le méthyl-2-indolénine-N-oxyde au méthyl-2-N-hydroxyindole, complète les résultats obtenus par RMN qui viennent d'être exposés. Ces mesures RMN nous aideront d'autre part dans l'interprétation de certains spectres, qui eût été sinon difficile.

Nous avons d'abord examiné le spectre du produit dissous dans le tétrachlorure de carbone et le chloroforme, où nous étions en présence des deux formes tautomères dans les proportions que nous avons indiquées. L'étude du spectre du produit dans le KBr avait ensuite l'intérêt de nous révéler sous quelle forme celui-ci devait se trouver à l'état solide, ce qui avait été impossible de déterminer par RMN. D'autre part, nous savions qu'en utilisant un solvant comme l'acétonitrile, nous pourrions étudier le spectre du produit uniquement sous sa forme hydroxy. Enfin, des mesures spectroscopiques à l'état gazeux devaient nous permettre d'accéder à des résultats intéressants.

L'étude de la région comprise entre 3600 et 2500 cm^{-1} devait d'abord attirer toute notre attention. La planche III révèle l'aspect des spectres du produit dans différents solvants dans cette région.

I - ETUDE DE LA REGION COMPRISE ENTRE 3600 et 2500 cm^{-1}

L'examen du spectre dans cette région nous permet d'identifier la forme

hydroxy du produit. Les résultats que nous allons discuter sont groupés dans le tableau VII(*).

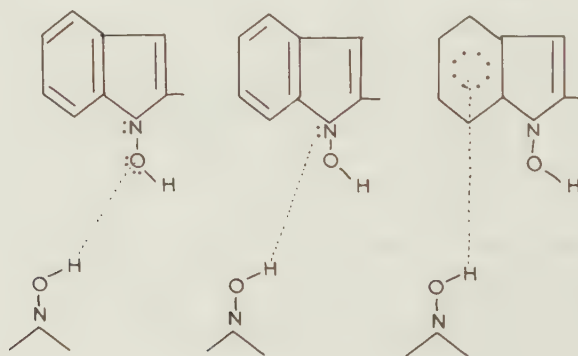
TABLEAU VII

	ν_{OH}	ν_{OH} associé
CCl_4 (0,1 M/l)	3510 (f)	3450-2300 (F)
CCl_4 (0,005 M/l)	3510 (FF)	3450-2300 (f)
$CHCl_3$	3498 (f)	3450-2400 (F)
KBr	3450 (ff)	3400-2000 (FF)
CH_3CN	—	3280 (FF) 3400-2600 (f)

1/ CCl_4 - Concentration normale

Dans le tétrachlorure de carbone à une concentration voisine de 0,1 mole/litre, la forme hydroxy apparait presque uniquement à l'état associé. Une très forte inflexion qui s'étend de 3450 à 2300 cm^{-1} et dont le maximum est situé vers 2800 cm^{-1} , correspond aux vibrations de valence de ces différentes molécules associées. Une faible bande à 3510 cm^{-1} correspond à la vibration de valence OH libre.

Plusieurs types d'associations peuvent se manifester en raison des trois centres électronégatifs de la molécule, constitués d'une part, par les électrons des atomes d'oxygène et d'azote, d'autre part, par les électrons π du noyau aromatique. Nous pouvons déjà schématiser 3 de ces types d'association entre 2 molécules hydroxy dont l'ordre d'importance va probablement en décroissant :



(*) FF : très forte ; F : forte ; m : moyenne ; f : faible ; ff : très faible.

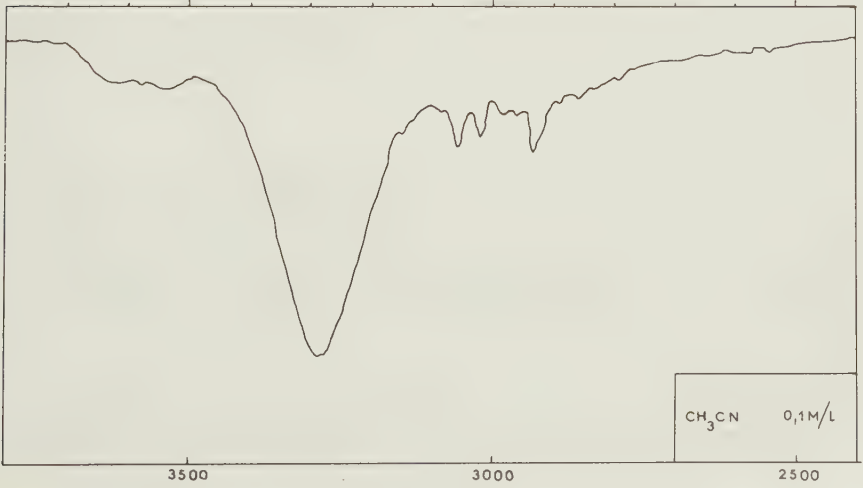
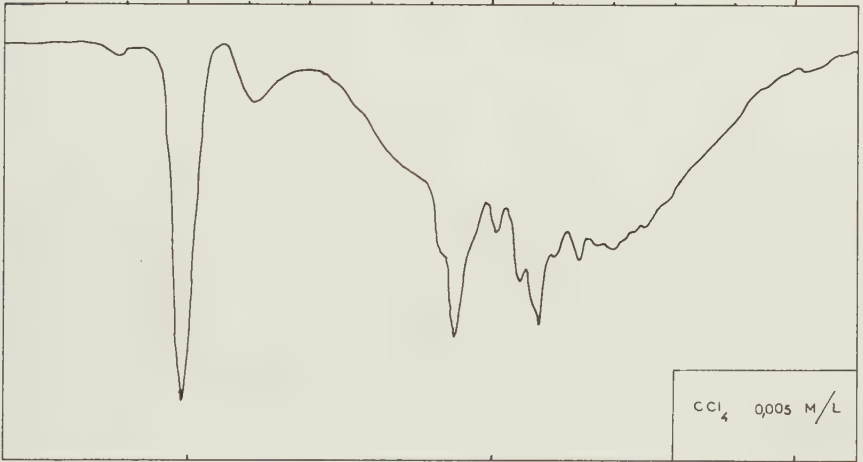
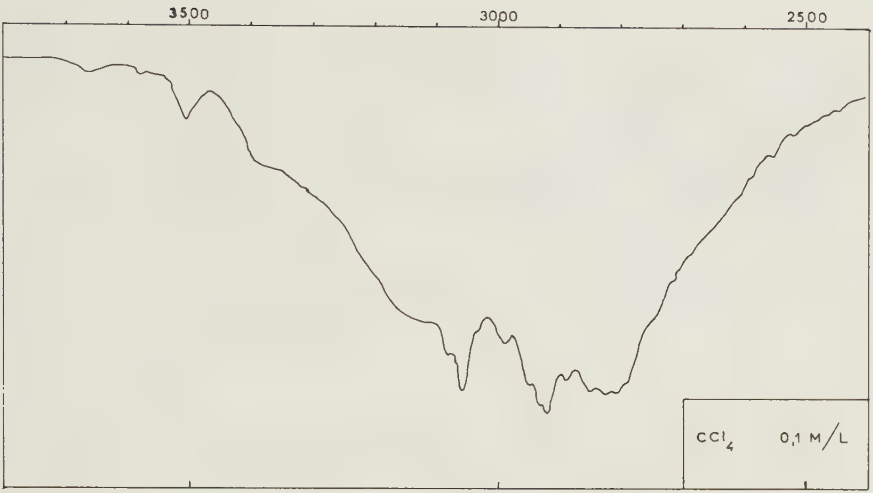


Planche III

Il est naturel de penser cependant qu'à côté de ces dimères, d'autres types d'associations sont encore possibles (trimères, etc.) puisque les trois centres accepteurs de protons de la molécule peuvent être engagés, à la fois, dans des liaisons hydrogène.

L'association de 2 molécules, l'une sous sa forme nitrone, l'autre sous sa forme hydroxy, doit également pouvoir s'envisager.



Enfin, une association dipolaire entre 2 nitrones peut également se manifester.



Cependant, il ne semble pas que nous devions situer dans cette région les bandes de vibration correspondant à de telles molécules associées qui devraient plutôt se rencontrer dans une région voisine de 1280 cm^{-1} (53).

La région du spectre proche de 3000 cm^{-1} est très complexe et il n'est pas possible d'identifier avec certitude les bandes de vibration des méthyles et du méthylène des deux formes en concurrence. Cependant, la complexité même du spectre permet de penser que les bandes situées dans cette région appartiennent aux vibrations de valence des méthyles et du méthylène. Une bande située à 3060 cm^{-1} est attribuable aux vibrations de valence des protons aromatiques.

2/ CCl_4 - Concentration $0,005\text{ M/l}$

A cette concentration, on constate qu'une partie des molécules N-hydroxy se trouve encore sous forme associée. Cependant, une forte bande OH libre est située à 3510 cm^{-1} .

3/ Chloroforme

En accord avec les spectres RMN du produit dans ce solvant et le tétrachlorure, nous ne nous attendions pas à trouver des changements importants dans le spectre I.R. : les molécules N-hydroxy se trouvent encore presque totalement sous forme associée. Cette association se manifeste de 3450 à 2400 cm^{-1} . Une faible bande OH libre est située à 3498 cm^{-1} . La région de 3000 cm^{-1} est encore plus complexe.

4/ Etat solide

L'aspect du spectre du produit à l'état solide dans le KBr accuse une très forte ressemblance avec le spectre du produit dissous dans le tétra-

chlorure, dans la région comprise entre 1600 et 900 cm^{-1} . Ce résultat, surprenant au premier abord nous a amenés à soulever l'hypothèse que le produit à l'état solide était encore composé d'un mélange des deux formes tautomères, et dans des proportions voisines de celles qui étaient déterminées par le spectre RMN du produit dans le tétrachlorure : environ 30 % de nitrone et 70 % de N-hydroxy. Cette dernière forme se manifeste encore ici, à l'état solide, sous forme associée. L'étendue de l'inflexion due à l'association, située entre 3400 et 2000 cm^{-1} , fait même penser qu'un plus grand nombre d'associations intervient à l'état solide qu'en solution, ce qui n'est pas surprenant. Une très légère inflexion située au voisinage de 3450 cm^{-1} correspond à une petite fraction de molécules N-hydroxy non associées. .

5/ Acétonitrile

L'acétonitrile fortement accepteur de protons permet d'étudier le produit uniquement sous sa forme N-hydroxy. Une forte bande de vibration OH à 3280 cm^{-1} est caractéristique d'une association entre la molécule et le solvant. Une faible inflexion de 3400 à 2600 cm^{-1} correspond à une association intermoléculaire. Celle-ci est beaucoup plus faible que celle que nous avons rencontrée dans le tétrachlorure et le chloroforme et deux raisons expliquent ce fait :

- L'association des molécules avec le solvant est prédominante.
- La forme nitrone n'existant plus, les associations N-hydroxy-nitrone ont cessé.

6/ Etat gazeux(*)

L'étude du spectre à l'état gazeux devait nous permettre de déterminer la structure du produit lorsque celui-ci n'était plus soumis à aucune espèce d'associations. Malheureusement, à la température supérieure à 100°, à laquelle nous avons été contraints d'opérer, nous avons constaté que le produit se décomposait en donnant le méthyl-2-indole.

Il est raisonnable de penser qu'à l'état gazeux, toutes les associations étant détruites et les molécules N-hydroxy n'étant par conséquent plus stabilisées, celles-ci se transforment d'abord en nitrones. Puis, la perte d'un oxygène par thermolyse peut se faire dans une scission radicalaire au sein de la nitrone. Le méthyl-2-indolénine obtenu se transforme alors immédiatement en méthyl-2-indole.

II - ETUDE DE LA REGION COMPRISE ENTRE 1500 et 700 cm^{-1}

L'étude du spectre dans la région voisine de 3500 cm^{-1} , nous a permis de mettre en évidence la forme N-hydroxy. La forme nitrone devait se manifester quant à elle, d'après les données de la littérature, entre 1230 et 1300 cm^{-1} .

En comparant les spectres de notre produit à l'état solide, et dissous dans CCl_4 , CHCl_3 et CH_3CN , nous avons été amenés à penser qu'une bande d'intensité moyenne située à 1289 cm^{-1} (CCl_4) pouvait correspondre à la vi-

(*) N.B. J'adresse mes remerciements à M.V. TABACIK, chargé de recherches au C.N.R.S., qui a effectué ces mesures, et m'a aidé dans l'interprétation des spectres.

bration de valence de la liaison $N \longrightarrow O$. Cette bande, a complètement disparu dans l'acétonitrile. Elle ne se retrouve pas non plus dans le spectre du méthyl-2-indole.

Il est d'autre part logique de considérer que des bandes situées à 1090, 701 cm^{-1} dans CCl_4 et qui ne se retrouvent pas dans CH_3CN , appartiennent aussi à la forme nitrone.

III - AUTRES RESULTATS

Le tableau VIII groupe les résultats que nous avons obtenus avec d'autres nitrones ; ils s'interprètent de la même façon que ceux que nous venons de décrire.

TABLEAU VIII

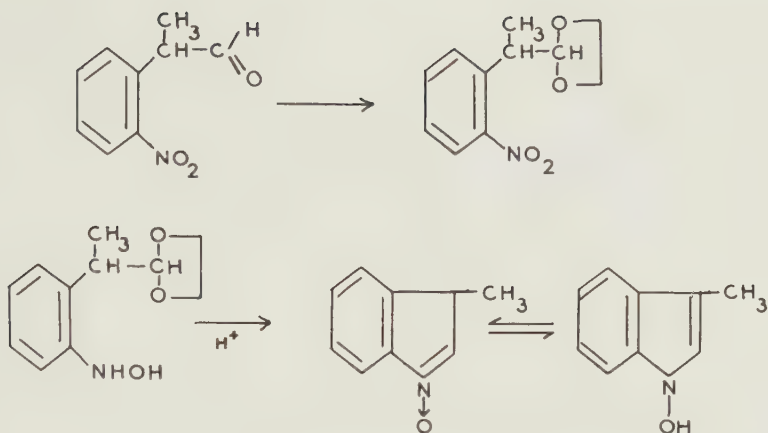
	Solvant	ν_{OH}	ν_{OH} associé	ν_{CH} Arom.
$R = R' = H$	CHCl_3	3480 (f)	3600-2300 (FF)	3060 (f)
$R = H ; R' = \text{CH}_3$	CCl_4 (0, 1 M/l)	3515 (ff)		
$R = H ; R' = \text{CH}_3$	CCl_4 (0, 005 M/l)	3515 (F)		
$R = R' = \text{CH}_3$	CCl_4 (0, 1 M/l)	3518 (m)	3550-2400 (F)	3060 (f)
$R = R' = \text{CH}_3$	CCl_4 (0, 005 M/l)	3518 (FF)	3550-2400 (f)	3060 (f)
$R = \text{C}_6\text{H}_5 ; R' = H$	KBr	3450 (f)	2700-2000 (F)	3055 (f)

Une remarque s'impose concernant le N-hydroxyscatole, celui-ci devant théoriquement être obtenu par réduction de l'aldéhyde o-nitrohydratropique.

En procédant de la façon que nous avons déjà indiquée, on constate en fait que la nitrone n'est pas isolable et quelle se transforme en scatole au cours même de la réduction.

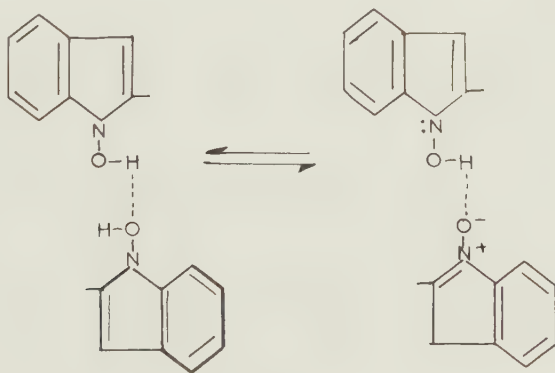
Nous avons alors tenté une autre méthode de synthèse qui consistait à soustraire la nitrone formée à l'action réductrice du zinc ; la fonction carbonyle de l'aldéhyde est bloquée sous forme d'acétal ; celui-ci est réduit en hydroxylamine par le zinc et le chlorure d'ammonium ; dans cette réduction, l'acétal n'est pas touché. Ensuite, l'acétal o-hydroxylaminé est agité quelques minutes avec une solution chlorhydrique. On obtient ainsi un composé qui contient la nitrone cherchée encore souillée de scatole.

La nitrone n'a pu être isolée à l'état pur. Cependant, le spectre I.R. du mélange révèle en solution normale dans le tétrachlorure, un épaulement à 3515 cm^{-1} sur la bande de vibration - NH du scatole. En solution diluée, une forte bande de vibration de valence OH libre est visible à 3515 cm^{-1} .

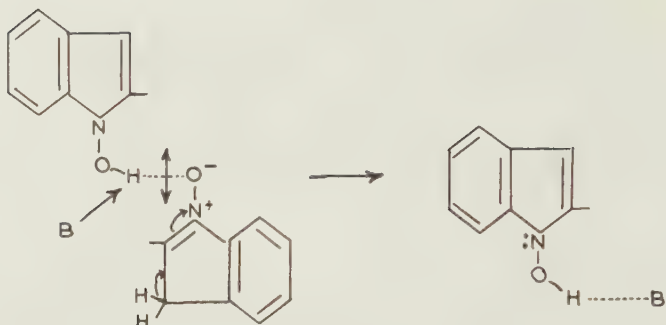


IV - CONCLUSIONS

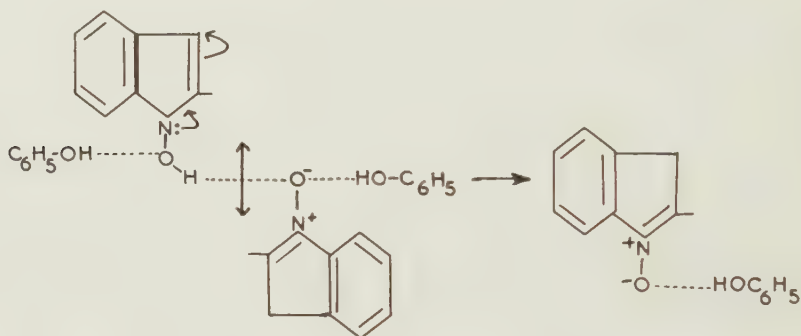
La considération des résultats des mesures physiques que nous venons d'analyser, nous amène à proposer le schéma ci-dessous qui peut expliquer la tautomérie liant (I) et (II) en solution, et dans lequel deux molécules de N-hydroxy sont associées entre elles par une liaison hydrogène, en équilibre avec une molécule de N-hydroxy et une molécule de nitron qui lui est associée. Ce schéma rend compte en particulier du fait que la forme N-hydroxy est prédominante à l'état pur comme dans des solvants neutres (environ 75 %) :



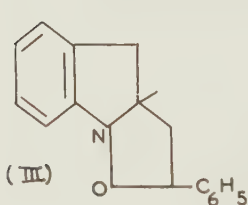
L'action d'un accepteur B qui tend à se fixer sur le proton hydroxyle, favorise cette forme hydroxy. En effet la nitron qui n'est plus stabilisée par liaison hydrogène subit alors un réarrangement intramoléculaire qui la transforme en N-hydroxy stable dans ce milieu :



Par contre, l'action d'un donneur comme le phénol tend à stabiliser la forme nitron. La liaison hydrogène primitive se rompt. Le N-hydroxy qui n'est plus stabilisé se transforme en nitron :

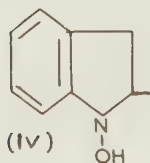


L'existence prédominante de la forme N-hydroxy explique aussi les échecs que nous avons rencontrés en tentant de faire réagir le méthyl-2-indolénine-N-oxyde comme une nitron "pure". Ces diverses réactions peuvent se résumer brièvement :

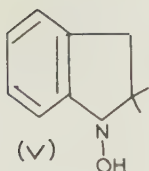


1/ L'action du styrène n'a pas conduit à l'isoxazolidine (III) attendue. Le produit initial est récupéré intact, même après 48 heures d'ébullition dans le benzène.

2/ La réduction par le borohydrure de potassium ne conduit pas à la méthyl-2-N-hydroxyindoline (IV) mais au méthyl-2-indole. Il paraît normal, par contre, que ce dernier composé ait été produit dans la réduction du méthyl-2-N-hydroxyindole.

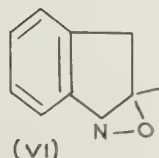


3/ Le bromure de méthylmagnésium en solution dans l'éther ou le THF, à froid ou à chaud, s'est d'autre part révélé sans action, alors que des auteurs ont réalisé de cette façon des additions 1,3 sur des nitrones cycliques (40). La diméthyl-2,2-N-hydroxyindoline (V) n'a donc pu être obtenue.



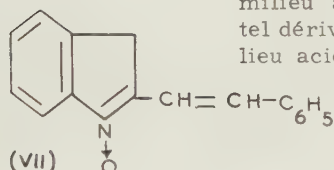
4/ L'irradiation du méthyl-2-indolénine-N-oxyde en solution benzénique n'a pas conduit à l'oxazirane (VI), mais à un composé carbonylé.

5/ Enfin un composé d'addition du type (VII) n'a pu être obtenu en faisant réagir l'aldéhyde benzoïque et le méthyl-2-indolénine-N-oxyde en milieu alcalin. De tels dérivés sont cependant facilement obtenus avec les pyrroline-N-oxydes (37).

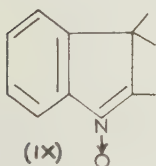


Les résultats obtenus dans ces cinq réactions permettent donc de conclure que dans les solvants utilisés (Ether, THF...), ou en présence des réactifs mis en œuvre, la forme nitronne ne se manifeste absolument pas.

Il était normal de chercher à caractériser la forme N-hydroxy en formant un dérivé O-acétylé ou N-acétoxy du méthyl-2-N-hydroxyindole. L'existence de tels dérivés est en effet signalée par LOUDON (11) qui les obtient par l'action de l'anhydride acétique en milieu acide. Cependant, nous n'avons pu obtenir un tel dérivé avec (II), le produit se décomposant en milieu acide.



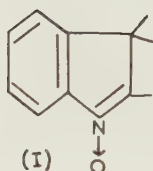
En conclusion, la cyclisation de l'o-nitrométhylbenzylcétone conduit à un mélange de deux tautomères (I) et (II). L'existence de ces deux tautomères est montrée par l'étude des spectres R.M.N. et I.R. qui permettent en particulier d'apprécier le pourcentage de (I) et (II) dans le mélange et montrent que la forme N-hydroxy est prédominante dans la plupart des réactions mises en œuvre. Cette dernière constatation explique enfin les échecs auxquels nous nous sommes heurtés en tentant de faire réagir le méthyl-2-indolénine-N-oxyde comme une nitronne.



La synthèse du triméthyl-2,3,3-indolénine-N-oxyde (IX) dont la tautomérisation en solution n'était pas possible, était dès lors, intéressante à envisager. C'est elle que nous décrivons dans le chapitre III, où nous serons également amenés à expliquer quelques données spectroscopiques, et le comportement de cette nitronne vis-à-vis de certains réactifs chimiques.

CHAPITRE III

LE TRIMETHYL-2, 3, 3-INDOLENINE-N-OXYDE

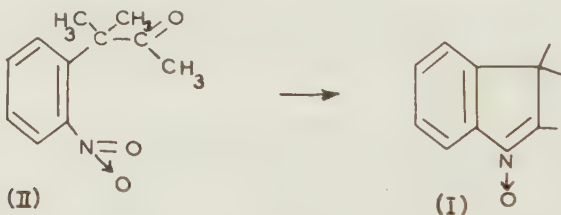


L'obtention du triméthyl-2,3,3-indolénine-N-oxyde (I) devait nous permettre d'étudier une véritable nitrone cyclique, dont les propriétés seraient probablement différentes des indolénines-N-oxydes mono ou di-substitués qui ont fait jusqu'à présent l'objet de notre travail.

Décrire la synthèse de ce composé, donner les résultats R. M. N., U. V., I. R. auxquels il permet d'accéder, expliquer enfin son comportement vis-à-vis de la lumière et de certains réactifs chimiques, tel sera, en bref, l'objet du dernier chapitre de notre exposé.

I - SYNTHÈSE

La nitrone (I) est obtenue dans la réduction de l'o-nitrophényl-3-méthyl-3-butanone-2 (II), par le zinc et le chlorure d'ammonium.



Nous avons déjà décrit de telles cyclisations ; quelques remarques s'imposent cependant, concernant d'une part, la préparation de la nitrocétone, d'autre part les conditions dans lesquelles nous effectuons cette cyclisation.

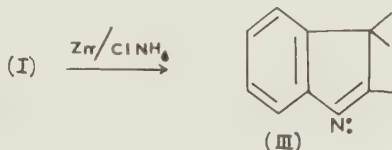
1 - OBTENTION DE LA NITROCÉTONE

La phényl-3-méthyl-3-butanone-2 est obtenue avec un bon rendement quand on met en œuvre dans une réaction de FRIEDEL et CRAFTS la bromo-3-méthyl-3-butanone-2 et le benzène. Par contre, l'action d'un excès d'iodure de méthyle sur la méthylbenzylcétone donne la cétone cherchée, souillée de phényl-3-butanone-2 (89).

La nitration en ortho de cette cétone, présente quelques difficultés : en effet, l'encombrement dû à la présence du gem-diméthyle favorise la substitution en para. Quand on effectue la nitration à basse température (-20°), ce dérivé para est obtenu presque pur. On en obtient encore 80 % quand on opère vers 10° ; la nitration vers 50° que nous avons effectuée, augmente sensiblement la proportion de produits polynitrés, mais également celle de l'isomère ortho. Le produit brut contient environ 25 % de cet isomère. Celui-ci ne peut être purifié par oximation. En effet, quand on fait réagir le chlorhydrate d'hydroxylamine en présence d'acétate de sodium, sur le mélange, seule l'oxime de la cétone para-nitrée est obtenue et en mauvais rendements. On doit donc se contenter de commencer par enrichir le produit brut en isomère ortho, au moyen de cristallisations successives, ce qui permet d'accéder à un mélange contenant environ 50 % des deux isomères. Celui-ci, chromatographié sur 200 fois sa quantité de silicagel, permet d'obtenir environ 30 % de la cétone cherchée, ce qui montre que le rendement total est très médiocre.

2/ La réduction de la nitrocétone se fait vers 77° dans le tétrachlorure de carbone. En effet, aucune modification n'est apportée au groupement nitré, si la réaction est laissée à température ambiante. Par contre, à chaud, la cyclisation est rapide. Celle-ci peut être non seulement suivie par la diminution des bandes à 1720 , 1530 , et 1345 cm^{-1} , caractéristiques de la fonction carbonyle et du groupement nitré, mais encore par l'augmentation de la bande de vibration de valence $\text{N} \longrightarrow \text{O}$ à 1280 cm^{-1} .

La réduction de la nitrone (I) en triméthyl-2,3,3-indolénine (III), en présence de zinc et de chlorure d'ammonium, est extrêmement rapide.



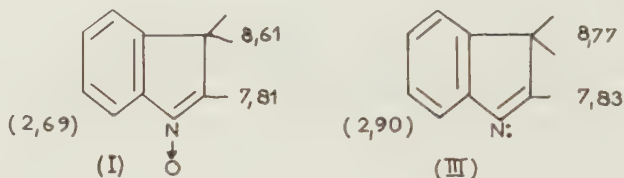
Pour cette raison, on a intérêt à arrêter la réaction dès que les trois quarts de la cétone ont disparu. En effet celle-ci est facilement séparée de la nitrone formée, qu'on isole en solution chlorhydrique. Le produit obtenu en fin de réaction est une huile faiblement colorée, assez soluble dans l'eau, qui cristallise au froid en donnant des aiguilles fondant à température ambiante. On peut aussi chromatographier ce produit sur silicagel pour enlever toute trace d'indolénine (III). Celle-ci est éluée avec le benzène. Par contre, la nitrone, très polaire, n'est éluée qu'avec un mélange d'éther et de méthanol.

II - DONNEES SPECTROSCOPIQUES

1 - SPECTRE R. M. N.

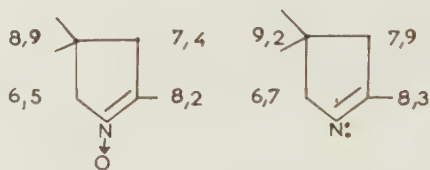
L'intérêt de l'étude du spectre R.M.N. de la nitrone (I) réside principalement dans le fait qu'elle nous permet de comparer les valeurs des glissements chimiques du méthyle en α et du gem-diméthyle dans ce composé et dans l'indolénine (III), et par conséquent, d'en déduire l'effet de la liaison semi-polaire $\text{N} \longrightarrow \text{O}$ sur ces groupements. Pour simplifier l'exposé de nos

résultats nous avons noté sur les formules (I) et (III) ces valeurs, exprimées en τ , ainsi que celles du centre du multiplet correspondant aux protons aromatiques : ($\text{CCl}_4/\text{T.M.S. réf. int.}$) :

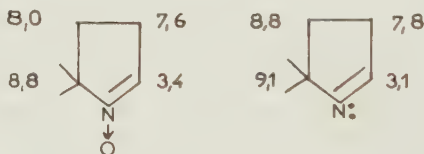


La considération de ces résultats permet de déduire que le pouvoir attracteur d'électrons de la liaison semi-polaire $\text{N} \longrightarrow \text{O}$ dans (I), provoque un faible effet de déblindage du gem-diméthyle et des protons aromatiques. Cet effet est à peine sensible sur le méthyle en α .

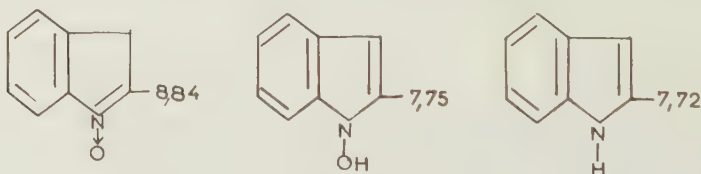
Des résultats tout à fait semblables sont observés par BONNET (45) dans des Δ_1 -pyrrolines et les N-oxydes correspondants. Pour la triméthyl-2, 4, 4- Δ_1 -pyrroline et son N-oxyde, les valeurs trouvées par cet auteur sont en effet les suivantes :



Remarquons que l'effet de la liaison semi-polaire $\text{N} \longrightarrow \text{O}$ est plus difficile à prévoir sur la position 2. En effet dans la diméthyl-5, 5- Δ_1 -pyrroline et son N-oxyde, un faible blindage est observé pour le proton en 2 de la nitroène :



Rappelons enfin que nous observons un effet beaucoup plus important dans le cas du méthyl-2-indolénine-N-oxyde, par comparaison avec son tautomère N-hydroxy, ou l'indole correspondant ($\text{CCl}_4/\text{T.M.S. réf. int.}$).



2/ SPECTRE U.V.

Nous avons groupé dans un tableau la valeur des maxima d'absorption de la nitrone (I) et de l'indolénine (III) ainsi que les intensités correspondantes : (alcool 95)

(I)	λ	210,5 m μ	293-302 m μ
	ϵ	19.000	6.000
(III)	λ	222,5 m μ	255 m μ
	ϵ	16.700	8.500

On constate un déplacement considérable du maximum d'absorption à 255 m μ de l'indolénine ; TODD attribue la nouvelle absorption vers 300 m μ au chromophore $\gg N \longrightarrow O$. Certains auteurs pensent au contraire que cette absorption pourrait être attribuée aux transitions électroniques affectant l'ensemble de la molécule.

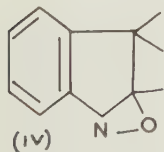
3/ SPECTRE I.R.

Le spectre I.R. de la nitrone (I) en solution dans le tétrachlorure montre une bande intense à 1280 cm⁻¹ qui est attribuable à la vibration de valence de la liaison semi-polaire $N \longrightarrow O$. Nous avons d'autre part attribué, à la suite de certains auteurs (53), une bande située à 1545 cm⁻¹, à la vibration de valence de la double liaison $C = N$. Cette bande coïncide avec la bande de vibration asymétrique du groupement nitré.

III - ACTION DE LA LUMIERE

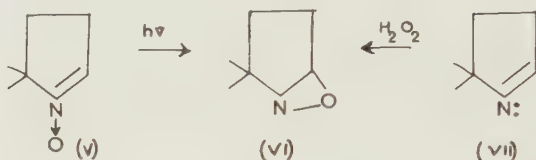
De nombreux écarts notés lors de l'enregistrement des spectres U.V. de la nitrone (I), nous ont fait penser que ce produit était d'une extrême sensibilité à la lumière. Deux types d'irradiation ont été envisagés :

1/ La première par une lampe CAMAG de 8 watts, de radiation monochromatique sensiblement égale à 254 m μ , permet de suivre directement en U.V. les modifications subies par le produit en solution dans l'hexane. On irradie directement des cuves en quartz de 0,1 cm d'épaisseur, placées à 1 cm de la lampe, et contenant la solution de concentration voisine de 0,1 g/l. Au bout de 1 mn d'irradiation, on constate que l'intensité du maximum d'absorption situé aux environs de 287 m μ a sensiblement diminué de moitié. La disparition complète de ce maximum au bout de cinq minutes d'irradiation peut s'expliquer par la formation de l'oxazirane (IV) que nous n'avons pas isolée.



Cette transformation si rapide de (I) sous l'action de la lumière est intéressante à noter. En effet, CLARCK (90) irradiant une solution de diméthyl-5,5- Δ_1 -pyrroline-N-oxyde (V) avec une lampe HANOVIA de 250 watts, pla-

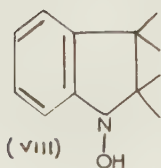
cée à 1 cm de la solution, durant cinq jours, n'obtient que 11 % de l'oxazirane (VI), souillée de la nitrone inchangée.



2/ L'irradiation dans un ballon de quartz d'une solution benzénique de la nitrone (I) par une lampe HANOVIA 400 watts, nous a permis de récupérer au bout de cinq minutes, une huile qui ne présente plus en infra-rouge les caractéristiques de (I) ; les bandes à 1280 et 1545 cm^{-1} ont disparu. Nous avons alors tenté de séparer l'oxazirane (IV) par chromatographie sur plaque de silice d'épaisseur 0,5 mm. Cependant nous n'avons pu récupérer par cette méthode que des produits carbonylés et des traces de l'indolénine (III).

Nous avons alors tenté de synthétiser directement (IV) en faisant réagir l'eau oxygénée dans le méthanol sur (III). En effet, BONNET, (90) s'inspirant des travaux de COPE (91, 92), obtient de cette façon l'oxazirane (VI) à partir de la pyrroline (VII). Cet essai nous a encore conduits à un mélange de produits d'oxydation difficilement séparables. Des résultats identiques sont enfin obtenus en faisant réagir des peracides, ou l'eau oxygénée en présence d'acétonitrile et de phosphate disodique en milieu alcalin selon la technique décrite récemment par OGATA et SAWAKI (93).

IV - ACTION DES REACTIFS DE GRIGNARD



L'action du bromure de méthylmagnésium sur la nitrone (I) devait théoriquement nous conduire à la tétraméthyl-2,2,3,3-N-hydroxy-indoline (VIII). L'accès à ce composé n'était pas sans intérêt, puisque des auteurs (67) ont pu montrer l'activité hypotensive de composés analogues et de leurs dérivés N-alkylés.

L'extrême sensibilité de la nitrone (I) devait être cependant montrée une nouvelle fois dans cette réaction, puisque l'action des réactifs de GRIGNARD provoque sa réduction en indolénine, l'indoline (VIII) ne pouvant être atteinte.

La synthèse du triméthyl-2,3,3-indolénine-N-oxyde (I), obtenu dans la réduction de l'o-nitrophényl-3-méthyl-3-butanone-2, nous a donc permis d'accéder à une nitrone cyclique aromatique. Ce produit s'est révélé d'une extrême sensibilité à la lumière, aux oxydants, à l'air, et aux réducteurs. En cela, il diffère totalement des pyrrolines N-oxydes dont l'étude jusqu'à présent avait été seule entreprise.

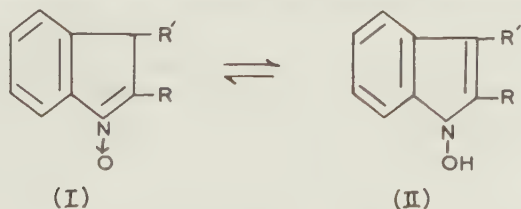
CONCLUSION

Nous indiquions au début de cet exposé que l'idée directrice de notre travail avait été la synthèse de dérivés N-hydroxy en série indolique. En effet, le N-hydroxyindole ou des dérivés de celui-ci, ont fait l'objet de peu de travaux récents, et les recherches déjà anciennes concernant ces produits se sont révélées inexactes.

Les méthodes d'hydroxylation courantes, utilisant des voies purement chimiques ou enzymatiques, ne pouvaient s'appliquer à la synthèse de N-hydroxyindoles : en effet les composés hydroxylés sur le noyau aromatique en positions 4, 5, 6 et 7 sont obtenus de cette manière.

Une première tentative de synthèse de ces composés a donc été d'appliquer aux bromures d'indolylmagnésium, la réaction décrite par DURAND et NAVES concernant l'oxydation de magnésiens d'amines. Nous avons trouvé, en fait, que l'oxydation par l'eau oxygénée ou les peracides des magnésiens d'indoles, conduisait à l'obtention d'un composé bromé, dont la formation peut s'expliquer par un mécanisme réactionnel faisant intervenir la génération d'un brome positif. La p-bromoaniline, le bromo-3-indole, le bromo-2-scatole et le bromo-3-carbazole sont ainsi obtenus par l'oxydation des magnésiens correspondants. Ces résultats font l'objet de la première partie de notre exposé.

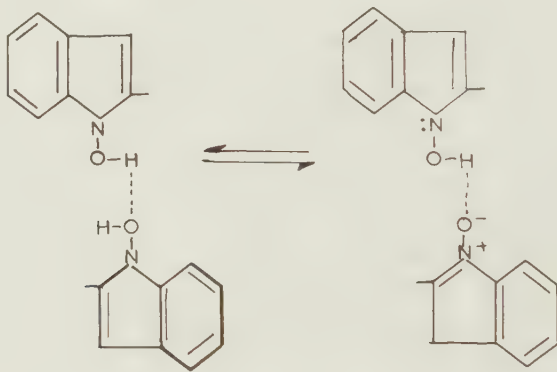
L'oxydation des magnésiens d'amines n'ayant pas conduit au composé N-hydroxy attendu, nous avons alors orienté nos recherches vers la synthèse des indolénines-N-oxydes (I) obtenus par réduction de composés carbonylés o-nitrés. Nous montrons dans la seconde partie de cet exposé, que ces nitrones cycliques présentent en solution une forme tautomère N-hydroxy (II).



Le premier chapitre de cette seconde partie, décrit la synthèse de ces composés. La nitrone où $R = R' = H$, se dimérise presque spontanément et par conséquent se révèle difficilement abordable. Mais il n'en est pas de même des composés où $R' = H$, $R = CH_3$; $R' = H$, $R = C_6H_5$; $R = R' = CH_3$.

La spectrographie R.M.N. est particulièrement bien adaptée à l'étude de la tautomérie que nous venons d'indiquer. En particulier, elle nous permet de déduire les proportions de (I) et (II) dans un solvant donné. Nous décrivons dans le chapitre II les résultats des mesures spectroscopiques obtenus avec le méthyl-2-indolénine-N-oxyde : dans des solvants accepteurs de protons, tels que la pyridine, le diméthyl sulfoxyde, ou l'acétonitrile, nous montrons que seule la forme N-hydroxy existe. Cette forme est encore très prédominante dans des solvants comme le tétrachlorure de carbone. Par contre, la forme nitronne se manifeste davantage dans des solvants donneurs, tels que le deutérochloroforme ou le phénol, dans lequel elle existe à 100 %.

L'étude I.R. de ces composés devait également nous apporter d'autres renseignements, révélant en particulier de très fortes associations en solution. Nous avons alors soulevé l'hypothèse que dans la tautomérie liant (I) et (II), deux molécules N-hydroxy associées par liaison hydrogène, sont en équilibre avec une molécule de N-hydroxy associée à une nitronne. Cette considération explique en particulier le fait que le spectre du méthyl-2-indolénine-N-oxyde à l'état solide dans le KBr, révèle la présence de seulement 25 % de nitronne.



Le chapitre III de notre exposé, avait enfin pour but de décrire la synthèse d'une nitronne cyclique aromatique ne pouvant exister en solution sous une forme tautomère. Les réactions dans lesquelles nous avons pu mettre en œuvre cette nitronne, ont révélé son extrême sensibilité à la lumière, à l'air et aux réducteurs.

Les nitrones cycliques (I) et les N-hydroxyindoles (II) ne sont donc qu'une seule espèce chimique. (I) et (II) se manifestent le plus généralement ensemble en solution mais il est possible d'isoler (I) ou (II) à 100 % dans certains solvants. L'extrême sensibilité de ces produits à la lumière, à l'air, aux oxydants semble cependant devoir limiter leurs usages.

PARTIE EXPÉRIMENTALE

INDICATIONS GENERALES

Les réactions ont été suivies :

- en I.R. sur PERKIN-ELMER 137 INFRACORD
- en U.V. sur UNICAM S.P. 500.

Les spectres I.R. des produits purs, ont été enregistrés sur un spectrophotomètre PERKIN-ELMER 221 équipé d'un ensemble constitué d'un réseau et d'un prisme de NaCl.

Les spectres U.V. ont été enregistrés sur un spectrophotomètre BECKMAN modèle DK₁.

Les spectres RMN ont été déterminés, soit au moyen d'un appareil "VARIAN modèle V 4311" fonctionnant sous 56,4 Mc/s ; soit au moyen d'un appareil "VARIAN A 60" opérant à une fréquence de 60 Mc/s. Les solvants utilisés sont précisés au chapitre correspondant. Les glissements chimiques sont exprimés au moyen du coefficient τ de Tiers. Ils sont donnés avec une précision de $\pm 0,02$, et les constantes de couplage sont à $\pm 0,2$ Hz.

Les points de fusion ont été déterminés au microscope à plaque chauffante de KOFLER, et ne sont pas corrigés.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE I

p-BROMO-ANILINE, PAR ACTION DE L'EAU OXYGENÉE SUR LE MAGNÉSIE DE L'ANILINE.

a) Préparation d'une solution étherée d'eau oxygénée.

Cette solution a été obtenue en agitant plusieurs fois de l'éther anhydre avec de l'eau oxygénée commerciale 110 volumes. La solution étherée obtenue est conservée sur sulfate de sodium, au froid, à l'abri de la lumière et de l'air. Elle doit être utilisée dans des délais restreints, et dosée par iodo-métrie juste avant son emploi.

b) Obtention du magnésien de l'aniline.

Une solution étherée de bromure d'éthylmagnésium obtenue à partir de 0,720 g (0,03 M) de magnésium, et 3,3 g (0,03 M) de bromure d'éthyle, est versée goutte à goutte sur 2,8 g (0,03 M) d'aniline fraîchement distillée, diluée dans 25 cc d'éther. Le reflux de l'éther et l'agitation sont maintenus 30 mn. après la fin de l'addition du bromure d'éthylmagnésium.

c) La solution étherée du magnésien de l'aniline est refroidie à -25° . On y ajoute goutte à goutte et en agitant, la solution étherée d'eau oxygénée préparée comme nous l'avons indiqué ci-dessus, tant qu'il se forme des grumeaux blancs venant surnager la phase étherée. On ramène alors la solution à température ambiante, on laisse reposer une heure, et décompose par eau et chlorure d'ammonium ; les éthers sont lavés plusieurs fois avec une solution aqueuse de sulfate ferreux ; les produits alcalins sont séparés en solution chlorhydrique, et lavés soigneusement à l'éther ; on les régénère par le bicarbonate de sodium ; on extrait à l'éther, et les éthers séchés sur carbonate de sodium sont chassés à température ambiante sous vide. On obtient ainsi 1,6 g. d'un solide, $F = 60-63^{\circ}$, qui très vite noircit à la lumière. La recristallisation à partir de l'éther et de l'éther de pétrole donne naissance à des prismes incolores, qui fondent à 66° en se décomposant.

Le spectre infra-rouge du produit obtenu est superposable à celui de la p-bromoaniline obtenue par voie normale, à partir de l'aniline et du N-bromosuccinimide.

- Analyse C_6H_6NBr $M = 172$

Calc. %	C 41,85	H 3,49	N 8,13	Br 46,5
Tr.	41,75	3,54	8,60	46,46

ACTION DE L'ACIDE MONOPERPHTALIQUE SUR LE MAGNÉSIE DE L'ANILINE

La solution étherée d'acide monoperphtalique préparé facilement au laboratoire (94) est, avant l'addition au magnésien, conservée 24 h, sur sulfate de sodium sec. La quantité stoechiométrique de peracide est ajoutée à température ambiante au magnésien de l'aniline préparé comme nous l'avons indiqué précédemment. Après la fin de l'addition, l'agitation est poursuivie 30 mn. Un dosage iodométrique de la solution étherée, indique qu'il ne reste plus de peracide. Le magnésien est alors décomposé par eau et chlorure d'ammonium. Les éthers sont soigneusement lavés au carbonate de sodium puis à l'eau. L'isolement de la p-bromoaniline se fait à partir de ce stade, comme il a été indiqué précédemment.

OXYDATION PERPHTALIQUE DU MAGNÉSIE DE LA CYCLOHEXYLAMINE

Le magnésien de la cyclohexylamine a été fait suivant la méthode habituelle à partir de 1,2 g (0,05 M) de magnésium, 5,5 g (0,05 M) de bromure d'éthyle et 4,95 g (0,05 M) de cyclohexylamine. L'addition de 11 g d'acide monoperphtalique en solution étherée est faite à température ambiante. La N-bromocyclohexylamine a été isolée de la même façon que la p-bromoaniline. On obtient ainsi 5,34 g (rendement 60 %) d'une huile colorée.

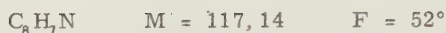
DESHYDROHALOGENATION DE LA N-BROMOCYCLOHEXYLAMINE, ET HYDROLYSE EN CYCLOHEXANONE

Le résidu obtenu dans l'opération précédente est agité 30 mn. avec une solution de soude normale. La solution est ensuite extraite à l'éther. Les éthers sont lavés jusqu'à neutralité et après évaporation, on obtient 2,5 g de cyclohexanone. (Rendement 50 %).

CHAPITRE II

INDOLE

Produit FLUKA



- Spectre I.R. : (CCl_4) $\nu_{\text{N-H}}$ 3491 (FF) et 3430 cm^{-1} (F)

Autres bandes situées à 1450 (F), 1405 (F), 1345 (F), 1325 (F), 1270 (m), 1235 (f), 1080 (F)

- Spectre U.V. (Alcool 95)

$$\lambda_{\text{max}} 220 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 22.300$$

$$\lambda_{\text{max}} 275 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 5.600$$

$$\lambda_{\text{max}} 290 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 4.600$$

- Spectre R.M.N. (95)

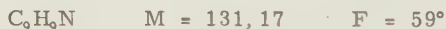
$$(\text{CCl}_4/\text{TMS. ref. int.}) \quad \tau_{\text{H}(\alpha)} = 3,46 \quad \tau_{\text{H}(\beta)} = 3,66$$

$$(\text{CDCl}_3/\text{TMS ref. int.}) \quad \tau_{\text{H}(\alpha)} = 3,26 \quad \tau_{\text{H}(\beta)} = 3,59$$

$$(\text{DMSO}/\text{TMS ref. int.}) \quad \tau_{\text{H}(\alpha)} = 2,65 \quad \tau_{\text{H}(\beta)} = 3,53$$

METHYL-2-INDOLE

Produit FLUKA



- Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{\text{N-H}}$ 3482 (FF) et 3415 cm^{-1} (F)

Autres bandes situées à 1448 (F), 1395 (F), 1330 (m), 1275 cm^{-1} (F).

- Spectre U.V. (Alcool 95)

$$\lambda_{\text{max}} 220 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 42.000$$

$$\lambda_{\text{max}} 275 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 7.870$$

$$\lambda_{\text{max}} 289 \text{ m}\mu \quad \varepsilon = 5.950$$

- Spectre R.M.N. ($\text{CDCl}_3/\text{TMS ref. int.}$)

$$\tau_{\text{H}(\beta)} = 3,95 \quad \tau_{\text{CH}_3} = 7,80$$

METHYL-3-INDOLE (SCATOLE)

Produit FLUKA



- Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{\text{N-H}}$ 3495 (FF) et 3430 cm^{-1} (m)

Autres bandes situées à 1450 (F), 1410 (f), 1330 (F), 1240 (f), 1220 (f), 1065 (m).

- Spectre U.V. (Alcool 95°)

λ_{max} 223 $\text{m}\mu$	$\epsilon = 36.700$
λ_{max} 282,5 $\text{m}\mu$	$\epsilon = 5.900$
λ_{max} 291 $\text{m}\mu$	$\epsilon = 5.200$

- Spectre R.M.N. (CDCl_3 /TMS ref. int.)

$$\tau_{\text{H}(\alpha)} = 3,39 \quad \tau_{\text{CH}_3} = 7,72$$

DIMETHYL-1,3-INDOLE

32,1 g (0,3 M) de N-méthylaniline fraîchement distillée ($\text{Eb}_{20} = 120^\circ$) et 14 g (0,15 M) de chloracétone, sont dissous dans 35 cc d'éthanol absolu. Le mélange est chauffé sous reflux pendant 24 heures. On le verse ensuite après refroidissement sur 150 cc d'acide chlorhydrique 4N et on extrait à l'éther. On isole ensuite par distillation 19 g (87 %) de diméthyl-1,3-indole ($\text{Eb}_{0,5} = 83-85^\circ$).

- Analyse $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{N}$ $M = 145,20$

$$\begin{array}{l} \text{Calc \% : N } 9,6 \\ \text{Tr} \quad : \quad 9,35 \end{array}$$

- Spectre I.R. (CCl_4)

2920 (m), 1610 (f), 1475 (m), 1465 (F), 1320 (F), 1240 (m), 1250 (m), 1155 (m), 1120 (m), 1060 (m), 1010 (m).

- Spectre R.M.N. (CCl_4 /T.M.S. ref. int.)

$$\begin{array}{l} \tau_{\text{CH}_3(\beta)} = 7,76 \text{ (Doublet ; } J = 2\text{Hz) ;} \\ \tau_{\text{CH}_3(\text{H})} = 6,50 \text{ ; } \tau_{\text{H}(\alpha)} = 3,46 \text{ (multiplet)} \end{array}$$

- Spectre U.V. (Alcool 95°)

λ_{max} 222,5 $\text{m}\mu$	$\epsilon = 16.700$
λ_{max} 255 $\text{m}\mu$	$\epsilon = 8.780$

ACTION DE L'ACIDE p-NITROPERBENZOIQUE SUR LE BROMURE D'INDOLYL-MAGNESIUM

Toutes les opérations devant être effectuées sous azote, nous avons utilisé pour cette réaction un ballon à quatre tubulures, muni dans le fond, d'un robinet permettant l'écoulement de la solution.

Le bromure d'indolylmagnésium est préparé suivant le mode opératoire

usuel, en ajoutant à l'abri de la lumière et de l'air, 3 g d'indole dissous dans 25 cc d'éther anhydre, à une solution étherée de bromure d'éthylmagnésium obtenue à partir de 0,6 g de magnésium et de 3 g de bromure d'éthyle. L'agitation du mélange est maintenue 30 mn. après la fin de l'addition. Un dosage iodométrique indique le titre du magnésien. Celui-ci varie entre 60 et 70 %. La quantité stoechiométrique d'acide p-nitroperbenzoïque (2,8 g), diluée dans 110 cc d'éther anhydre, est ajoutée sous léger reflux de l'éther, en 25 ou 30 mn. La couleur du mélange réactionnel passe alors du jaune au rouge. L'agitation est poursuivie jusqu'à ce qu'une prise d'essai de la solution étherée ne colore plus l'iodure de potassium en solution aqueuse 10 %. Un temps de 60 mn est en général nécessaire. La décomposition par l'eau et le chlorure d'ammonium, les lavages avec le carbonate de sodium et l'eau, le séchage de la solution étherée sont effectués toujours sous azote. Les éthers sont chassés sous vide à température ambiante. (Le bromo-3-indole se décompose très facilement à une température supérieure à 60°). On obtient ainsi 3,5 g d'un composé solide, qui noircit rapidement à la lumière. Une chromatographie sur plaque de silice en couche mince (0,25 mm), révèle que le produit brut obtenu contient le produit bromé cherché, souillé d'un peu d'indole de polarité très voisine. La chromatographie de 1 g de ce produit sur une colonne de 100 g de silice, a permis d'isoler 0,5 g de bromo-3-indole pur, avec un mélange éluant de 25 % de benzène et 75 % d'éther de pétrole. On obtient des prismes incolores qui recristallisent à partir de l'éther et de l'éther de pétrole $F = 63-65^\circ$ (Litt : $F = 67^\circ$)

- Analyse C_8H_7NBr $M = 196$

Calc. % :	Br 40,8
Tr. :	40,1

- Spectre R.M.N. ($CDCl_3$ /TMS ref. int.) $\tau_{H(a)} = 2,98$

ACTION DU N.B.S. SUR L'INDOLE

0,890 g (5 mM) de N-bromosuccinimide sont ajoutés à 0,585 g (5 mM) d'indole, dissous dans 100 cc de tétrachlorure de carbone anhydre. On porte la solution au reflux sous azote durant une heure. D'incolore, la solution devient rouge foncé. A la fin de la réaction, le succinimide libéré doit être complètement remonté à la surface de la solution. On filtre le succinimide. On concentre la solution de tétrachlorure sous vide, à une température ne dépassant pas 40°, pour éviter la décomposition du produit bromé. Les dernières traces de succinimide sont précipitées en ajoutant à la solution concentrée de tétrachlorure, quelques gouttes d'éther de pétrole. Le bromo-3-indole est finalement obtenu avec un rendement de 50 %.

La chromatographie sur plaque de silice permet de vérifier que le produit obtenu dans l'oxydation par l'acide p-nitroperbenzoïque du bromure d'indolylmagnésium, est bien le bromo-3-indole. Les deux produits ont le même R_f ; leurs spectres infrarouge sont superposables ; le point de fusion d'un mélange des deux produits ne subit pas de changement.

ACTION DU PTT SUR L'INDOLE

1,88 g (5 mM) de PTT (tribromure de triméthylphénylammonium) sont ajoutés à 0,585 g d'indole (5 mM) dissous dans 6 cc de THF anhydre. Au

bout de quelques instants, la solution primitivement rouge, noircit, et le bromure de triméthylphénylammonium précipite. Au bout de 10 mn. environ, on verse le mélange dans 100 cc d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium 5 %. La solution est extraite à l'éther, lavée à l'eau jusqu'à neutralité. Les éthers sont séchés sur sulfate de sodium. Ils sont évaporés sous vide à température ambiante. Le résidu solide est recristallisé à partir de l'éther et de l'éther de pétrole. On obtient ainsi 0,5 g de bromo-3-indole, sous la forme de prismes incolores $F = 60-63^\circ$.

ACTION DE L'ACIDE p-NITROPERBENZOIQUE SUR LE BROMURE DE METHYL-2-INDOLYLMAGNESIUM

En suivant la technique employée dans le cas de l'indole, on a opéré sur 2,7 g de bromure d'éthyle, 0,550 g de magnésium et 3 g de méthyl-2-indole. 3 g d'acide p-nitroperbenzoïque dissous dans 110 cc d'éther anhydre ont été utilisés. On obtient ainsi 3,5 g d'un composé solide coloré. La chromatographie sur colonne de silice de 200 mg de ce produit, permet d'isoler 60 mg de bromo-3-méthyl-2-indole, avec un mélange éluant constitué en parties égales d'éther de pétrole et de benzène. $F = 82-87^\circ$ (Litt. $F = 90-91^\circ$). Ce produit se décompose rapidement à la lumière et à l'air.

- Analyse $C_9H_8N Br$ $M = 210$

Calc. % : Br 38,09
Tr. : 37,5

La chromatographie en couche mince de silice montre que le méthyl-2-indole et le bromo-3-méthyl-2-indole sont de polarité extrêmement voisine.

Les échantillons de référence ont été préparés à partir du NBS et du PTT sur le méthyl-2-indole, en procédant de la même façon que pour l'indole.

ACTION DE L'ACIDE p-NITROPERBENZOIQUE SUR LE BROMURE DE SCATOLYLMAGNESIUM

En procédant toujours comme pour l'indole, le bromo-2-scatole a été isolé par chromatographie sur colonne de silice avec 70 % de rendement ; c'est un solide qui cristallise à partir de l'éther et de l'éther de pétrole en prismes incolores $F = 80-85^\circ$ (Litt. : $88-90^\circ$)

- Analyse $C_9H_8N Br$ $M = 210$

Calc. % : Br 38,09
Tr. : 37,65

- Spectre RMN (CCl_4 /TMS ref. int.) $\tau_{CH_3} = 7,81$

Un échantillon de référence a été obtenu par action du PTT sur le scatole, en utilisant la technique habituelle.

ACTION DE L'ACIDE MONOPERPHTALIQUE SUR LE BROMURE DE CARBAZYL MAGNESIUM

Le bromure de carbazylmagnésium a été préparé suivant le procédé habituel à partir de 0,7 g de magnésium, 3,5 g de bromure d'éthyle, et 5 g

de carbazole dissous dans 50 cc de THF anhydre. L'oxydation perphtalique au moyen d'une solution étherée contenant 6,5 g d'acide, est faite exactement comme dans le cas de l'indole.

On obtient ainsi 5,4 g de bromo-3-carbazole. Le solide recristallisé dans le benzène donne des prismes brillants $F = 197-198^\circ$ (litt. $F = 199^\circ$).

- Analyse $C_{12}H_9NBr$ $M = 246$
 Calc. % : Br 32,5
 Tr. : 32,25

N-ACETYLSCATOLE

0,655 g (5 mM) de scatole, 0,785 g (0,01 M) de chlorure d'acétyle, 5 cc de N-diméthylaniline sont dilués dans 50 cc de benzène anhydre et chauffés à reflux pendant 3 jours sous azote et à l'abri de la lumière. Au bout de ce temps le solvant est alors chassé sous vide. Le produit résiduel est repris par une solution d'acide chlorhydrique 10 %, extrait à l'éther et lavé jusqu'à neutralité. On obtient ainsi 0,690 g (80 %) de N-acétylscatole brut. Ce produit qui se présente sous la forme d'une huile, cristallise à partir de l'éther et de l'éther de pétrole, en aiguilles blanches $F = 66-68^\circ$.

- Analyse $C_{11}H_{11}ON$ $M = 173,21$
 Calc. % : N 8,09
 Tr. : 7,95

- Spectre I.R. (CCl_4)

$\nu_{C=O}$ 1710 cm^{-1} (FF) ; autres bandes, toutes de très forte intensité situées à 1450, 1385, 1370, 1350, 1325, 1245 cm^{-1} .

- Spectre R.M.N. (CCl_4 /TMS ref. Int.)

$CH_3(\beta)$: doublet centré à 7,84 τ ; $H(\alpha)$: multiplet centré à 3,06 τ ;
 $J = 1,2$ Hz

CH_3 (acétyl) : simplet à 7,62 τ .

- Spectre U.V.

Alcool 95°

$\lambda_{max} = 240$ m μ	$\epsilon = 20.500$
$\lambda_{max} = 292,5$ m μ	$\epsilon = 6.600$
$\lambda_{max} = 301$ m μ	$\epsilon = 7.100$

Hexane :

$\lambda_{max} = 232$ m μ $\lambda_{max} = 284,5$ m μ $\lambda_{max} = 293$ m μ

IRRADIATIONS DU N-ACETYLSCATOLE

1/ On a irradié une solution de 0,250 g de N-acétylscatole dissous dans 50 cc d'hexane spectroscopiquement pur, avec une lampe HANOVIA LTD à vapeur de mercure, de 400 watts. La solution placée dans un ballon de

quartz à une distance de 15 cm de la lampe est maintenue sous atmosphère d'azote, pendant tout le temps de l'irradiation. Celle-ci est suivie par spectrographie I.R. et U.V. et par chromatographie sur plaques de silice d'épaisseur 0,25 mm.

- Au bout de quinze minutes d'irradiation on constate dans l'infrarouge la naissance d'une bande de vibration -NH située à 3491 cm^{-1} . La bande à 1710 cm^{-1} du produit de départ a sensiblement diminué, tandis qu'une bande de vibration d'un carbonyle conjugué apparaît à 1655 cm^{-1} .

Dans l'U.V. (hexane) on constate que l'absorption à $232\text{ m}\mu$ décroît. De même, les deux maxima à $284,5$ et $293\text{ m}\mu$ diminuent d'intensité. Enfin la chromatographie sur plaque de silice révèle deux taches principales, dont encore environ 60 % de N-acétylscatole.

- Après 45 mn. d'irradiation, la bande de vibration -NH a considérablement augmenté. Les deux bandes carbonyles à 1710 et 1655 cm^{-1} sont à peu près d'égale intensité. Dans l'U.V. l'absorption augmente à $229\text{ m}\mu$. Un maximum d'absorption apparaît à $304\text{ m}\mu$.

- L'irradiation a été arrêtée au bout de 1 h 30. On constate en effet par la chromatographie en couche mince, qu'à côté du N-acétylscatole restant (environ 20 %) et de l'acétyl-2-scatole formé (environ 50 %), d'autres produits d'irradiation sont apparus.

2/ Le N-acétylscatole a également été irradié en solution dans l'hexane spectroscopique, par une lampe CAMAG de 8 watts, de radiation monochromatique $254\text{ m}\mu$. La solution de concentration égale à 0,1 g/l est placée dans des cuves en quartz de 0,1 cm d'épaisseur, situées à 1 cm de la lampe. L'irradiation peut être ainsi directement suivie à l'U.V. à l'aide du spectrophotomètre enregistreur BECKMAN type DK1. On peut constater que dès la 1^{ère} minute d'irradiation, le maximum situé à $232\text{ m}\mu$, diminue d'intensité. Il en est de même pour les 2 maxima situés à $284,5$ et $293\text{ m}\mu$. Par contre l'absorption augmente au voisinage de $200\text{ m}\mu$. Le nouveau maximum à $304,5\text{ m}\mu$ est visible au bout de quinze minutes d'irradiation. Ce maximum n'augmente plus au bout de 1 h 30 d'irradiation. Une chromatographie sur plaque de silice indique qu'il ne reste plus de N-acétylscatole en solution.

ACETYL-2-SCATOLE

Le produit résultant de l'irradiation de 0,250 g de N-acétylscatole, décrite précédemment, est une huile colorée. 0,180 g de cette huile sont chromatographiés sur 18 g de silicagel. On peut effectuer la séparation suivante :

- Avec un mélange éluant de 50 % d'éther de pétrole et 50 % de benzène, 10 mg de scatole.

- Avec un mélange éluant d'éther de pétrole 40 % et de benzène 60 %, 20 mg de N-acétylscatole.

- Avec le benzène pur, 60 mg d'acétyl-2-scatole pur.

- Avec l'éther, on recueille enfin 50 mg d'un produit visqueux carbonylé.

L'acétyl-2-scatole recristallise facilement à partir du tétrachlorure de carbone. Fusion = $138-140^{\circ}$.

- Spectre I.R. (CHCl_3)

ν_{NH} 3490 cm^{-1} (F) ν_{CO} 1655 cm^{-1} (FF')

Autres bandes de forte intensité situées à 1545, 1430, 1325 cm^{-1} .

- Spectre U.V. (alcool 95°)

λ_{max} 210 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 18.200$

λ_{max} 237 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 14.500$

λ_{max} 312,5 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 19.000$

Dans l'hexane, les maxima sont déportés à 202, 229, 304,5 $\text{m}\mu$.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE I

β -PHENYLHYDROXYLAMINE

La β -phénylhydroxylamine a été obtenue en réduisant le nitrobenzène par le zinc et le chlorure d'ammonium suivant la méthode décrite dans "Organic Synthèses" (23). Il est difficile de conserver longtemps intacte la phénylhydroxylamine. C'est pourquoi nous l'avons utilisée à chaque fois, dès son obtention.

- Spectre I.R. (CCl_4) : ν_{OH} 3570 cm^{-1} (FF) ; ν_{NH} 3310 cm^{-1} (FF) ;

Autres bandes de forte et égale intensité situées à 1600, 1465, 1490, 1345 cm^{-1}

- Spectre R.M.N. (CDCl_3 /TMS ref. int.)

$$\tau_{\text{OH}} = 3,86 \text{ (C} = 0,7 \text{ M/l)}$$

$$\tau_{\text{OH}} = 4,28 \text{ (C} = 0,25 \text{ M/l)}$$

α ,N-DIPHENYLNITRONE

10,9 g (0,1 mole) de β -phénylhydroxylamine fraîchement préparée et 10,6 g. (0,1 M) d'aldéhyde benzoïque sont mélangés dans un ballon muni d'un décanteur d'eau avec 250 cc de benzène anhydre. La solution est chauffée sous reflux, à l'abri de la lumière et de l'air. Le départ d'eau est en général immédiat et au bout de 60 mn environ, on en recueille 1,8 cc. On laisse alors refroidir la solution. L' α -N-diphénylnitrone précipite. Elle est filtrée, puis recristallisée dans l'alcool. Elle se présente sous la forme d'aiguilles blanches soyeuses $F = 112^\circ$ (Litt. 114°). A la lumière, elle se colore assez rapidement. Mais le produit peut être conservé indéfiniment au froid, à l'abri de la lumière et de l'air.

- Analyse $\text{C}_{13}\text{H}_{11}\text{ON}$ $M = 197,23$

Calc. % :	C 79,16	H 5,62	N 7,10
Tr. :	79,10	5,70	7,4

- Spectre I.R. (CCl_4) (96)

$\nu_{\text{C=N}}$ 1548 cm^{-1} (ff) ; $\nu_{\text{C-H}}$ 1398 cm^{-1} (m) ; $\nu_{\text{C-N}}$ 1191 cm^{-1} (m) ; $\nu_{\text{N-O}}$ 1088 cm^{-1} (f) et 1071 cm^{-1} (m).

- Spectre U.V. (Alcool 95°)

λ_{max} :	232 m μ	ϵ = 10.700
λ_{max} :	315 m μ	ϵ = 20.600

α -BENZYL-N-PHENYL NITRONE

En procédant de la même façon que pour l' α ,N-diphénylnitrone, 12 g (0,1 M) d'aldéhyde phenylacétique, et 10,9 g (0,1 M) de β -phénylhydroxylamine sont chauffés dans 250 cc de benzène anhydre, à l'abri de la lumière et de l'air pendant 2 heures. Le benzène est ensuite chassé sous vide, et on obtient une huile colorée qui cristallise en prismes jaunes à partir de l'alcool 95°. F = 148-149°. Une recristallisation dans le benzène donne des aiguilles blanches F = 150°.

- Analyse $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{O N}$ M = 211,25

Calc. % :	C 79,59	H 6,20	N 6,63
Tr. :	79,54	6,34	6,68

- Spectre I.R. (CCl_4)

bandes situées à 1600 (m), 1490 (F) et 1455 (f) cm^{-1}

- Spectre U.V.

λ_{max}	242 m μ
ϵ	= 10.000

- Spectre RMN ($\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}/\text{T.M.S. ref. int.}$)

τ_{CH_2}	= 6,00 (doublet ; J = 7,2 Hz)
τ_{CH}	= 4,3 (multiplet)

TRIPHENYL-2,3,5-ISOXAZOLIDINE

1,97 g (0,01 M) d' α ,N-diphénylnitrone, dans 50 cc de benzène anhydre, sont chauffés à reflux à l'abri de la lumière et de l'air avec 5 g de styrène, pendant 24 heures. Au bout de ce temps on chasse le solvant et le styrène en excès. Le résidu visqueux et coloré est dissous dans l'éther. En ajoutant à la solution étherée quelques gouttes d'éther de pétrole, on obtient des cristaux F = 99-100°. Une seconde recristallisation à partir de l'éther et de l'éther de pétrole donne des aiguilles blanches F = 100°.

- Analyse $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ON}$ M = 301,37

Calc. % :	C 83,69	H 6,35	N 4,65
Tr. :	83,63	6,32	4,94

- Spectre I.R. (CHCl_3) : bandes de moyenne intensité situées à 1610, 1500, 1460 cm^{-1}

La triphényl-2,3,5-isoxazolidine peut également s'obtenir en mettant en présence 5,45 g (0,05 M) de β -phénylhydroxylamine, 5,3 g (0,05 M) d'aldéhyde benzoïque et 10 g de styrène en excès, dissous dans 500 cc de benzène anhydre. Après reflux de 24 heures, le composé cherché est obtenu comme indiqué précédemment.

ALDEHYDE O-NITROPHENYLACETIQUE

1/ O-NITROCINNAMATE DE METHYLE

30 g d'acide o-nitrocinnamique dissous dans 400 cc de méthanol anhydre, avec 2 cc d'acide chlorhydrique concentré, sont chauffés à reflux pendant 4 heures. On chasse le méthanol, reprend la masse résiduelle par du benzène ; la solution benzénique est lavée 3 fois à la soude 2N, puis à l'eau jusqu'à neutralité. Après élimination du solvant, on recueille 26 g d'o-nitrocinnamate de méthyle $F = 72^\circ$.

2/ O-NITROCINNAMAMIDE

10 g d'ester méthylique sont dissous dans 150 cc d'éthanol et mélangés à 250 cc d'une solution aqueuse ammoniacale concentrée. Le mélange est ensuite refroidi à -15° et saturé de gaz ammoniac. La solution est versée dans un tube scellé. Celui-ci est maintenu à 60° pendant 15 heures. Après ce temps, le tube est refroidi, et à la sortie, on recueille l'amide qui cristallise. 5 g sont ainsi obtenus $F = 182^\circ-184^\circ$. Les eaux sont concentrées et on récupère encore 2 g d'amide. La recristallisation dans l'alcool donne des aiguilles jaunes $F = 185-186^\circ$.

- Analyse $C_9H_8O_3N_2$ $M = 192,17$

Calc. % :	C 56,25	H 4,20	N 14,58
Tr. :	57,0	4,23	14,46

3/ O-NITROSTYRYLCARBAMATE DE METHYLE

9,6 g d'o-nitrocinnamamide sont dissous à chaud dans 270 cc de méthanol puis refroidis, sans que le solide ne cristallise. A cette solution, on ajoute la quantité stoechiométrique d'une solution titrée d'hypochlorite de sodium. On réchauffe une dizaine de minutes le mélange au bain-marie bouillant. La couleur du mélange de jaune, passe au rouge sombre. On chauffe ainsi en agitant, jusqu'à ce qu'une prise d'essai du mélange ne libère plus l'iode d'une solution d'iodure de potassium. La solution est alors rapidement refroidie. Après un certain temps, l'o-nitrostyrylcarbamate de méthyle cristallise. Il est recristallisé dans l'alcool, et on obtient ainsi 8 g. $F = 149-150^\circ$.

- Analyse $C_{10}H_{10}O_4N_2$ $M = 222,20$

Calc. % :	C 54,05	H 4,50	N 12,61
tr. :	54,4	4,55	12,4

4/ HYDROLYSE DE L'URETHANNE

5 g de cet ester sont placés dans un ballon contenant 100 cc d'une solution d'acide sulfurique 20 % et entraînés à la vapeur à l'abri de la lumière. Les eaux sont rapidement extraites à l'éther. La solution étherée, séchée sur sulfate de sodium, est concentrée. Le résidu distillé pèse 2,5 g. C'est une huile jaune claire ($E_b = 134^\circ$) qui cristallise au froid en prismes légèrement colorés $F = 22-23^\circ$.

Le produit doit être conservé au froid, à l'abri de la lumière et de l'air.

- Spectre I.R. (CCl_4) : $\nu_{C=O}$ 1725 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{N=O}$ 1515 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{N=O}$ 1340 cm^{-1} (FF) ; bandes de vibration du noyau aromatique disubstitué 1-2 : 1610 (f) et 1575 (ff) cm^{-1} ; CH (aldéhydique) 2725 cm^{-1} et 2830 cm^{-1} (ff).

- Spectre RMN (CCl_4/TMS Ref. Int.)

$$\tau_{\text{CH}_2} = 5,96 \quad ; \quad \tau_{\text{CH}} = 0,24$$

INDOLENINE-N-OXYDE

Dans un ballon à trois tubulures à fond plat de 250 cc monté sur un agitateur magnétique, on place 0,825 g (0,005 M) d'aldéhyde o-nitrophénylacétique dissous dans 50 cc d'éther, 0,268 g (0,005 M) de chlorure d'ammonium dissous dans 10 cc d'eau, et 2 g de poudre de zinc. Le mélange réactionnel doit toujours être conservé sous atmosphère d'azote et à l'abri de la lumière. Enfin, il est très important que l'agitation soit suffisamment efficace, pour que la réaction puisse se faire normalement : les deux phases aqueuse et organique doivent former une bonne émulsion. La réaction se fait à température ordinaire. Il est nécessaire de suivre son évolution par infrarouge. On prélève donc à temps réguliers un certain volume de la phase éthérée, et on constate la diminution progressive de la bande carbonyle à 1725 cm^{-1} et des deux bandes de vibration NO_2 à 1515 et 1340 cm^{-1} . Ces trois bandes doivent diminuer d'intensité de façon simultanée. Dès qu'elles ont totalement disparu, et sans attendre davantage, (cela demande suivant les quantités mises en œuvre de 1 h 15 à 1 h 30), la solution éthérée est transvasée sous azote dans un ballon dont le fond est muni d'un robinet d'écoulement. La solution aqueuse, le zinc et l'oxyde de zinc sont repris une ou deux fois avec de l'éther. Toutes ces opérations doivent être faites à l'abri de la lumière et de l'air. L'huile obtenue après évaporation des éthers (0,5 g) est de couleur verte assez claire. On y ajoute 3 ou 4 cc de chloroforme anhydre et on laisse à l'obscurité quelques heures. On fait ainsi cristalliser 0,3 g d'un solide (aiguilles vertes, fusion avec décomposition $205-210^\circ$)

- Analyse C_8H_7ON M = 133 (calculée)
 M = 265 (trouvée)

Calc. % :	C 72, 16	H 5, 30	O 12, 02	N 10, 52
Tr. :	71, 93	4, 92	11, 99	10, 65

- Spectre I.R. (KBr) bandes de forte intensité situées à 1560, 1455, 1280, 1235 cm^{-1}

- Spectre U.V. (Alcool 95) $\lambda_{\max}$ 222,5 m μ ϵ = 26.000

- Spectre RMN (D. M. S. O deutéré /TMS ref. int.)

$$\tau_{CH_2} = 6,2$$

NITRATION DE LA METHYLBENZYLKETONE

37,5 g de méthylbenzylcétone sont ajoutés à une température comprise entre -20° et -35° à 125 g d'acide nitrique fumant dans un ballon à fond rond de 3 l. L'addition demande environ 45 mn. A ce mélange on ajoute en 30 mn. 1 kilo de glace pilée. La température de -20° , remonte lentement aux alentours de 0° . Quand l'acidité du mélange a suffisamment diminué on neutralise avec du bicarbonate, puis on extrait la solution avec 1 litre d'éther. La solution étherée est lavée à plusieurs reprises avec une solution aqueuse de soude normale jusqu'à ce que les dernières eaux de lavage ne soient plus

que faiblement colorées. Cinq lavages au moins, sont en général nécessaires. La solution étherée est ramenée à pH neutre, séchée sur sulfate de sodium. Après avoir chassé le solvant, on recueille de 35 à 40 g d'une huile colorée. On peut reprendre cette huile dans du benzène anhydre avec de la norite. On recueille après distillation du solvant une huile jaune clair. Ce produit contient environ 80 % de mononitrocétone. Celle-ci est purifiée par oximation.

1/ O-NITROMETHYLBENZYLCETOXIME

35 g du produit brut obtenu dans la réaction précédente sont dissous dans 170 cc d'alcool 95 et à température ambiante on ajoute un mélange de 15 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dans 11 cc d'eau et 18 g d'acétate de sodium dans 30 cc d'eau. Il se forme immédiatement du chlorure de sodium. On laisse cristalliser l'oxime pendant 24 heures au froid. Les cristaux sont filtrés, lavés avec un peu d'alcool froid, puis avec de l'eau. L'oxime est recristallisée dans l'alcool méthylique. On obtient ainsi de 25 à 30 g d'un solide fondant à 133°.

- Analyse $C_9H_{10}O_3N_2$ M = 194, 19

Calc. % :	C 55,66	H 5,19	N 14,43
Tr. :	56,10	5,18	14,7

2/ O-NITROMETHYLBENZYLCEOTONE

12 g d'o-nitrométhylbenzylcétoxime sont chauffés à reflux 4 heures avec 120 cc d'acide sulfurique 20 %. L'huile qui se forme est, après refroidissement, extraite à l'éther, puis lavée jusqu'à neutralité. La distillation à 134° sous 0,4 mm permet de recueillir 8 g d'une huile légèrement colorée qui cristallise facilement à basse température. F° = 24-26°. La nitrocétone ainsi obtenue doit être conservée à l'abri de la lumière et de l'air.

- Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{C=O}$ 1730 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{N=O}$ 1520 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{N=O}$ 1345 cm^{-1} (FF) ; Bandes de vibration du noyau aromatique disubstitué 1,2 : 1610 (f) et 1575 cm^{-1} (ff).

- Spectre R.M.N. (CCl_4 /TMS réf. Int.) : τ_{CH_2} = 6,00 τ_{CH_3} = 7,81.

METHYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE

1,79 g (0,01 M) d'o-nitrométhylbenzylcétone, dissous dans 50 cc de tétrachlorure de carbone, 0,535 g (0,01 M) de chlorure d'ammonium dans 25 cc d'eau, et 4 g de poudre de zinc sont placés dans un ballon à fond plat de 250 cc à 3 tubulures, disposé sur un agitateur magnétique. La réaction est effectuée à température ambiante, à l'abri de l'air et de la lumière. Il est absolument nécessaire que l'agitation soit très efficace, pour que les deux phases liquides et le zinc fassent une bonne émulsion.

Dès que la réaction a commencé, on constate une légère augmentation de température (30-40°).

La réduction de la nitrocétone doit être suivie en infra-rouge. Pour cela on prélève de temps en temps un certain volume de la phase organique, et on constate la diminution progressive de la bande carbonyle à 1730 cm^{-1} , ainsi que des deux bandes de vibration - NO₂ à 1520 et 1345 cm^{-1} . On constate en même temps l'apparition simultanée et l'augmentation de l'intensité de bandes situées à 1450, 1330, 1240, et 1220 cm^{-1} .

La réaction est terminée quand les bandes de vibration - NO₂ ont disparu. Il faut alors sans plus attendre, arrêter la réaction, pour éviter de réduire la nitrone formée, en méthyl-2-indole. En général la réaction dure 1 h 30.

Les deux phases liquides sont alors rapidement filtrées, le zinc et l'oxyde de zinc sont très soigneusement lavés avec de l'eau à 50° puis avec de l'éther. On chasse sous vide le tétrachlorure de carbone, et l'huile résiduelle est reprise par 100 cc d'éther. Cette solution étherée est jointe aux éthers de lavage. La solution est lavée trois fois avec une solution d'acide chlorhydrique 10 %, ramenée à pH neutre, et séchée sur sulfate de sodium. Après avoir chassé l'éther, on recueille 1,4 g d'un produit visqueux rouge. Ce produit est dissous dans quelques cc de benzène. Quelques gouttes d'éther de pétrole sont ajoutées et généralement la nitrone cristallise immédiatement. Le solide obtenu pèse 1,1 g. Il est jaune clair et fond à 74-75°. Plusieurs recristallisations à partir de l'éther et de l'éther de pétrole permettent de recueillir de fines aiguilles soyeuses incolores F = 78-79°.

- Analyse C₉H₉ON M = 147,17 (calculée)
 M = 146 (trouvée)

Calc. % :	C 73,45	H 6,16	O 10,87	N 9,52
tr.	73,30	5,81	10,46	9,70

- Spectre I.R. (CCl₄) Faible vibration OH à 3510 cm⁻¹
Forte inflexion 3450-2300 cm⁻¹
Fortes absorptions à 1450, 1330, 1240, 1220 cm⁻¹
En solution diluée (0,005 M/l), OH libre à 3510 cm⁻¹, (FF)

- Spectre U.V. (Alcool 95)

$\lambda_{\max}$	222,5 mμ	ϵ = 30,000
$\lambda_{\max}$	280 mμ	ϵ = 7,400

- Spectre R.M.N.

L'étude par résonance magnétique nucléaire du méthyl-2-indolénine-N-oxyde ou du méthyl-2-N-hydroxyindole a été faite sur un échantillon recristallisé 3 fois à partir de l'éther et de l'éther de pétrole, et lyophilisé à - 70° sous 0,05 mm. Les résultats de cette étude sont indiqués dans le chapitre II de la seconde Partie.

ETUDE PAR CHROMATOGRAPHIE SUR SILICAGEL DES PRODUITS DE LA RÉDUCTION DE L'O-NITROMETHYLBENZYLKETONE

0,3 g du produit brut obtenu dans la réduction de l'o-nitrométhylbenzylcétone par le zinc et le chlorure d'ammonium, sont chromatographiés sur une colonne de 60 g de silice, montée sur éther de pétrole. La chromatographie est effectuée sous azote et à l'abri de la lumière.

- Avec un mélange éluant contenant 70 % d'éther de pétrole et 30 % de benzène on isole 10 mg de méthyl-2-indole.

- Avec un mélange éluant contenant 30 % d'éther de pétrole et 70 % de benzène on isole 24 mg d'o-aminométhylbenzylcétone.

- Avec le benzène pur on a isolé 210 mg de méthyl-2-indolénine-N-oxyde cristallisé.

- Avec l'éther pur, on isole 20 mg d'un produit carbonylé.

REDUCTION DU METHYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE PAR LE ZINC

0,4 g de méthyl-2-indolénine-N-oxyde dissous dans 50 cc d'éther sont agités sur agitateur magnétique avec 1 g de poudre de zinc. La désoxygénation de la nitrone en méthyl-2-indole, est facilement suivie en infra-rouge par l'apparition et l'augmentation de la bande de vibration - NH à 3481 cm^{-1} . La réduction est pratiquement totale au bout de 60 mn. On peut alors isoler le méthyl-2-indole qui cristallise à froid. Le rendement est quantitatif.

REDUCTION DU METHYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE PAR LE BORHYDRURE DE POTASSIUM

0,294 g (2 mM) de méthyl-2-indolénine-N-oxyde, dans 10 cc de méthanol, sont agités avec 0,150 g de borhydrure de potassium dans 15 cc d'eau, sous azote, à température ambiante, durant 24 h. Au bout de ce temps, le mélange est versé sur 50 cc d'eau chlorhydrique. On extrait à l'éther. Les éthers lavés et séchés permettent de recueillir 0,130 g (1 mM) de méthyl-2-indole (50 %).

BENZOÏNE

La benzoïne est obtenue à partir du benzaldéhyde en suivant la technique décrite dans "Organic Syntheses" (97).

α -BENZOÏNE OXIME

20 g de benzoïne dans 50 cc d'alcool 95 sont agités une heure sous reflux, avec une solution aqueuse de 16 g de chlorhydrate d'hydroxylamine neutralisée par 8,8 g de soude.

On laisse refroidir le mélange et on ajoute environ 150 à 200 cc d'eau pour faire précipiter à froid l'oxime. Le solide est filtré, lavé à l'eau, et recristallisé une première fois dans l'alcool dilué. On obtient ainsi 10 g d'un solide qui fond à 151° . Une deuxième recristallisation à partir du benzène permet de recueillir 9 g de prismes blancs $F = 152-154^\circ$ (Litt. : $158-160^\circ$).

- Analyse $C_{14}H_{13}O_2N$ $M = 227,25$

Calc. % :	C 73,99	H 5,77	N 6,16
Tr. :	74,12	5,42	6,10

PHENYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE (Selon FISHER)

L' α -benzoïne oxime est dissoute en l'agitant dans 20 fois sa quantité d'acide sulfurique concentré. On l'abandonne ainsi 3 heures à température ambiante. Puis on verse dans de l'eau glacée. Le phényl-2-indolénine-N-oxyde précipite. On l'extrait à l'éther. On lave jusqu'à neutralité, chasse l'éther. Le solide obtenu est recristallisé dans le chloroforme $F = 172^\circ$. (Litt. : $F = 175^\circ$).

- Analyse $C_{14}H_{11}ON$ $M = 209,24$

Calc. % :	C 80,36	H 5,30	O 7,65	N 6,69
Tr. :	80,19	5,18	7,74	6,40

- Spectre I.R. (K Br) Inflexion vers 3350 cm^{-1} $\nu_{N \rightarrow O}$ 1278 cm^{-1} (m)

- Spectre U.V. (alcool 95)

$\lambda_{\max}$:	222 m μ	$\epsilon = 24.000$
$\lambda_{\max}$:	305 m μ	$\epsilon = 22.000$

- Spectre R.M.N.

L'étude par résonance magnétique nucléaire a été faite sur un échantillon recristallisé trois fois à partir du chloroforme et lyophilisé à -70° sous 0,05 mm. Ces résultats sont groupés dans le chapitre II de la seconde partie.

DESOXYBENZOÏNE

La benzoïne est réduite par l'amalgame d'étain et l'acide chlorhydrique. Dans un ballon de 1 l on place 100 g d'étain en poudre fine, 15 g de chlorure mercurique et 100 cc d'eau. On fait tourner sur un agitateur magnétique pendant 24 heures. L'étain est alors parfaitement amalgamé. La solution surnageante est décantée et l'étain est lavé avec 100 cc d'eau distillée.

100 g de benzoïne pure, 250 cc d'alcool, 200 cc d'acide chlorhydrique sont mis en contact avec l'amalgame d'étain préparé précédemment, et chauffés au reflux sous une très bonne agitation pendant 16 heures. Au bout de ce temps, on refroidit le mélange, et on ajoute 300 cc d'eau. La désoxybenzoïne précipite. On la filtre, et lave avec un peu d'alcool et d'eau à 50° . La désoxybenzoïne est recristallisée dans l'alcool. $F = 58-60^\circ$. Le rendement est de 70 %.

NITRATION DE LA DESOXYBENZOÏNE

30 g de désoxybenzoïne sont ajoutés entre -25 et -30° à 120 g d'acide nitrique fumant. L'addition dure environ 30 mn. La réaction est poursuivie comme dans la nitration de la méthylbenzylcétone. Le produit brut obtenu pèse 25 g. Il est bouilli 10 mn, dans 400 cc de benzène anhydre en présence de norite. On filtre la solution benzénique bouillante. Après évaporation du solvant, le solide obtenu est jaune clair et pèse 23 g. Il contient environ 60 % d'o-nitrodésoxybenzoïne. Celle-ci est purifiée par oximation.

1/ O-NITRODESOXYBENZOÏNE OXIME

10 g du solide obtenu précédemment sont dissous dans 100 cc d'alcool 95° et chauffés une heure à reflux avec un mélange de 5 g de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 5 cc d'eau, et 6 g d'acétate de sodium dans 10 cc d'eau ; on laisse refroidir le mélange, filtre le chlorure de sodium formé, et laisse cristalliser l'oxime pendant 48 h au froid. Celle-ci, 4 g, est recristallisée dans l'alcool. On obtient ainsi des prismes incolores $F = 118^\circ$.

- Analyse $C_{14}H_{12}O_3N_2$ $M = 256,25$

Calc. % :	N 10,93
Tr. :	11,02

2/ O-NITRODESOXYBENZOINE

4 g de l'oxime obtenue précédemment sont agités sous reflux 4 heures avec une solution de 40 cc d'acide sulfurique 20 %. Après refroidissement de la solution, l'huile qui se forme est extraite à l'éther, lavée jusqu'à neutralité. Les éthers séchés sont distillés et on recueille ainsi 1,5 g d'un solide qui cristallise en prismes légèrement colorés à partir de l'éther et de l'éther de pétrole F = 71-73°.

- Spectre I.R. (CCl_4) $\nu_{\text{C=O}}$ 1725 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N}\rightarrow\text{O}}$ 1525 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1345 cm^{-1} (FF).

Ce produit doit être conservé à l'abri de la lumière et de l'air, sinon il se colore très rapidement.

PHENYL-2-INDOLENINE-N-OXYDE PAR REDUCTION DE L'O-NITRODESOXYBENZOINE

On a procédé exactement comme dans la réduction de l'o-nitrométhylbenzylcétone, à cette différence près que la cétone a été dissoute dans l'éther et non dans le tétrachlorure de carbone. La cyclisation est achevée en 2 heures. Le produit obtenu en fin de réaction est une huile très colorée. On reprend cette huile dans le chloroforme et on la conserve au froid. Au bout d'un certain temps des cristaux se forment. Ces cristaux sont recristallisés à partir du chloroforme F = 170-172°.

Un mélange de ce produit et du produit de FISHER obtenu dans la cyclisation de l' α -benzoïne oxime, fond à 170-172°. La chromatographie en couche mince de silice montre que les deux produits ont même R_f . Leurs spectres infra-rouge sont superposables.

PHENYL-3-BUTANONE-2

Cette cétone a été obtenue au moyen de l'oxydation par l'anhydride chromique dans la pyridine, du phényl-3-butanol-2. Cet alcool est lui-même facilement obtenu dans une synthèse magnésienne classique à partir de l'aldéhyde hydratropique. On a préparé le complexe pyridine-anhydride chromique en suivant la méthode décrite par SARETT (81), à partir de 21 g d'anhydride chromique et 220 g de pyridine. 5 g d'alcool dans 50 cc de pyridine sont ajoutés et agités à température ambiante durant 36 heures. Puis le mélange est versé dans 250 cc d'eau. Il est extrait 3 fois avec des portions de benzène-éther (1/1). La phase organique est lavée 5 fois avec de l'acide chlorhydrique 6 N, puis ramenée à neutralité. La distillation permet de recueillir 4,2 g de cétone ne contenant pas de trace d'alcool (testée à l'Aerographe).

O-NITROPHENYL-3-BUTANONE-2

En effectuant la nitration de la phényl-3 butanone-2 dans les mêmes conditions que dans la synthèse de l'o-nitrométhylbenzylcétone, on obtient un mélange constitué en parties approximativement égales d'ortho et de para-nitrocétone. Une séparation par les oximes s'est révélée impossible. On a donc, isolé l'o-nitrophényl-3-butanone-2 par chromatographie sur colonne de silice. L'éluant est le benzène. La cétone ortho-nitrée est éluee en premier, suivie immédiatement de la cétone nitrée en para. Le rendement est médiocre (25 %). L'o-nitrophényl-3-butanone-2 est une huile incolore qui jaunit à la lumière.

- Spectre I.R. (CCl_4) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1525 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1345 cm^{-1} (FF) ; Aromatique disubstitué 1-2 : 1610 (f) et 1575 cm^{-1} (ff).
- Spectre R.M.N. (CCl_4/TMS ref. int.)
 CH_3 : doublet centré à 8,58 τ ; $J = 7,2$ Hz
 CH_3 (CO) = 7,90 τ (τ_{H}) : quartet centré à 5,69 τ .

DIMETHYL-2,3-INDOLENINE-N-OXYDE

On a procédé de façon identique à la synthèse du méthyl-2-indolénine N-oxyde, mais, pour que la réduction de la cétone se fasse, il est nécessaire de porter la réaction aux alentours de 75°. En général, 1 h 30 de réaction suffit à réduire la nitrocétone. L'isolement du produit se fait comme nous l'avons déjà indiqué précédemment. La nitrone obtenue est une huile qui présente les caractéristiques suivantes :

- Spectre I.R. (CCl_4) : ν_{OH} épaulement à 3518 cm^{-1} ;
Forte inflexion de 3550 à 2400 cm^{-1}
Autres bandes : 1455 (F), 1345 (f), 1320 (f), 1230 (m), 1175 cm^{-1} (m); en solution diluée (0,005 M/l) : $\nu_{\text{OH}} = 3518$ cm^{-1} .
- Spectre R.M.N. (CCl_4/TMS ref. int.)
a) Diméthyl-2,3-indolénine-N-oxyde :
 $\tau_{\text{CH}_3(\beta)} = 9,35$ (doublet) $J = 7,8$ Hz
 $\tau_{\text{CH}_3(\alpha)} = 9,22$; $\tau_{\text{H}(\beta)}$: quartet très déformé, voisin de 7,6
b) Diméthyl-2,3-N-hydroxy-indole
 $\tau_{\text{CH}_3(\beta)} = 8,77$ $\tau_{\text{CH}_3(\alpha)} = 7,90$ $\tau_{\text{OH}} = 1,75$

O-NITROPHENYL-2-PROPANAL

La nitration de l'aldéhyde hydratropique, toujours dans les mêmes conditions que lors de la nitration de la méthylbenzylcétone, a conduit à un mélange de 50 % d'aldéhyde nitré en ortho et 50 % d'aldéhyde nitré en para. La chromatographie sur plaque de silice en couche mince révèle que ces deux aldéhydes sont de polarité extrêmement proche. Une tentative de séparation des oximes échoue. De même, les deux aldéhydes sont entraînables à la vapeur.

Finalement la chromatographie de 2,5 g du produit brut sur 500 g de silicagel a permis d'isoler 1 g d'aldéhyde o-nitré, avec un mélange éluant de 50 % d'éther de pétrole et 50 % de benzène. L'aldéhyde o-nitré est immédiatement suivi dans la chromatographie par l'aldéhyde nitré en para.

L'o-nitrophényl-2-propanal est une huile légèrement colorée.

- Spectre I.R. (CCl_4) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1730 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1525 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1350 cm^{-1} (FF). Aromatique disubstitué 1-2 : 1600 (f) et 1575 cm^{-1} (ff) ; CH aldéhydique : 2750 cm^{-1} (ff).

Spectre R.M.N. (CCl_4/TMS réf. int.)

CH_3 : doublet centré à 8,50 τ ; CH : quartet centré à 5,77 τ
 $J = 7,2$ Hz ; CH aldéhydique : 0,29 τ .

CHAPITRE III

BROMO-3-METHYL-3-BUTANONE-2

43 g (0,5 M) de méthylisopropylcétone et 89 g (0,5 M) de NBS sont chauffés doucement dans 450 cc de tétrachlorure de carbone. A une température voisine de l'ébullition du solvant, la réaction démarre violemment et l'ébullition du tétrachlorure se poursuit une quinzaine de minutes environ sans apport de chaleur extérieur. Quand l'ébullition a cessé et que tout le succinimide est remonté à la surface du solvant, on le filtre et le solvant est évaporé sous vide. On ajoute quelques cc d'éther de pétrole à la solution concentrée de la cétone bromée pour précipiter les dernières traces de succinimide. La cétone est enfin distillée sous pression réduite ($E_{b_{30}} = 70^\circ$). On obtient 44 g (50 %) d'une huile incolore.

PHENYL-3-METHYL-3-BUTANONE-2

A un mélange de 80 g de chlorure d'aluminium et 250 cc de benzène anhydre refluxant doucement, on ajoute 44 g de bromo-3-méthyl-3-butanone-2 en 45 mn. Le reflux du mélange est maintenu pendant 4 heures. Après refroidissement, la solution est versée sur un mélange de 50 cc d'acide chlorhydrique concentré et de 350 g de glace pilée. La couche organique est séparée. Les eaux sont extraites à l'éther. La phase organique est lavée au bicarbonate de sodium, puis à l'eau jusqu'à neutralité. La distillation de l'huile obtenue ($E_{b_3} = 80^\circ$) donne 22 g de phényl-3-méthyl-3-butanone-2. Le rendement est de 50 %.

NITRATION DE LA PHENYL-3-METHYL-3-BUTANONE-2

A une température comprise entre 20° et 50° , 22 g de phényl-3-méthyl-3-butanone-2 sont ajoutés à 70 cc d'acide nitrique fumant. L'acidité du mélange est ensuite diminuée en ajoutant de l'eau glacée.

On neutralise avec du bicarbonate et on extrait à l'éther. Les éthers sont lavés à la soude 3 % jusqu'à ce que les eaux ne soient que faiblement colorées. Cela nécessite cinq à six lavages. Les éthers sont lavés, séchés et distillés. Le résidu (27 g) est une huile jaune, qui, bouillie 15 mn. dans du benzène en présence de norite, laisse après filtration, cristalliser un solide faiblement coloré (22 g). La chromatographie sur plaque de silice révèle que ce mélange est constitué principalement de deux produits, dans les proportions 75 et 25 %. La recristallisation du produit brut à partir de l'éther et de l'éther de pétrole permet de récupérer environ 10 g d'une nitrocétone

pure ; le spectre RMN de cette cétone montre qu'il s'agit de la p-nitrophényl-3-méthyl-3-butanone-2. (Prismes incolores $F = 92^\circ$). Les eaux-mères sont concentrées, et le solide obtenu est recristallisé à partir du benzène et de l'éther de pétrole, pour donner 8 g d'un solide qui est constitué d'un mélange d'ortho et de para nitrocétone en proportions sensiblement égales. Ce mélange est chromatographié sur une colonne de 1000 g de silicagel, montée sur éther de pétrole. On recueille avec le benzène comme éluant 3 g de cétone paranitrée, puis 1 g d'un mélange des deux cétones, puis enfin, 3 g d'o-nitrophényl-3-méthyl-3-butanone-2. Cette cétone se présente sous la forme de prismes incolores $F = 86-88^\circ$.

- Spectre I.R. (CCl_4) : $\nu_{\text{C=O}}$ 1720 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1530 cm^{-1} (FF) ; $\nu_{\text{N=O}}$ 1345 cm^{-1} (FF) ; Bandes de vibration du noyau aromatique disubstitué 1-2 : 1610 (f) et 1575 (ff) cm^{-1} .

- Spectre R.M.N. (CCl_4 /T.M.S. réf. int.)

$$\tau_{\text{CH}_3/2} = 8,44 ; \tau_{\text{CH}_3} = 7,83$$

TRIMETHYL-2, 3, 3-INDOLENINE-N-OXYDE

1,035 g (5 mM) d'o-nitrophényl-3-méthyl-3-butanone-2 dans 25 cc de tétrachlorure de carbone, sont agités avec une solution de 0,270 g (5 mM) de chlorure d'ammonium dans 5 cc d'eau et 1 g de poudre de zinc. Le mélange est porté au reflux à l'abri de l'air et de la lumière, jusqu'à ce qu'on constate en infra-rouge, que la réduction de la nitrocétone est presque totale. La réaction dure en général 1 heure 30 mn. Le zinc et l'oxyde de zinc sont filtrés, lavés à l'eau tiède, puis à l'éther. On chasse sous vide le tétrachlorure de carbone et on reprend l'huile résiduelle par de l'éther. (100 cc). Les éthers sont joints et extraits largement avec une solution chlorhydrique 10 %. Cette solution aqueuse est ensuite neutralisée par du bicarbonate de sodium et tirée à sec sous vide. Le résidu est repris 3 fois avec 50 cc de benzène anhydre. Le benzène est évaporé sous vide et on recueille 0,450 g d'une huile légèrement colorée qui se solidifie au froid en donnant des aiguilles qui fondent vers 30° (Ether - éther de pétrole).

Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{ON}$ $M = 175,22$

Calc. % N 7,99

Tr 7,85

- Spectre I.R. (CCl_4) 2950 (m) ; 1625 (f) ; 1545 (F) ; 1470 (m) ; 1450 (m) ; 1385 (m) ; 1325 (F) ; 1280 (F) ; 1220 (m) ; 1140 (F) ; 1095 (m).

- Spectre U.V. (hexane)

$$\lambda_{\text{max}} 202,5 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 19.000$$

$$\lambda_{\text{max}} 287 \text{ m}\mu \quad \epsilon = 6.000$$

- Spectre R.M.N. (CCl_4 /T.M.S. réf. int.)

$$\tau_{\text{CH}_3/2} = 8,61 \quad \tau_{\text{CH}_3} = 7,81$$

CHROMATOGRAPHIE SUR SILICAGEL DES PRODUITS DE LA REDUCTION DE L'O-NITROPHENYL-3-METHYL-3-BUTANONE-2

La chromatographie de 0,250 g du produit venu en solution chlorhydrique, dans l'expérience précédente, sur 25 g de silicagel, permet d'isoler :

- avec le benzène, 15 mg de triméthyl-2,3,3-indolénine
- avec l'éther (80 %) et le méthanol (20 %), 150 mg de 2,3,3-triméthylindolénine-N-oxyde, sous la forme d'une huile incolore, qui donne au froid des aiguilles fondant à température ambiante.

IRRADIATIONS DU TRIMETHYL-2,3,3-INDOLENINE-N-OXYDE

a) Dans le benzène, avec une lampe HANOVIA LTD à vapeur de mercure, de puissance 400 watts, on a procédé comme pour l'irradiation du N-acétylscatole.

La solution irradiée contenait 0,250 g de la nitronne dans 50 cc de benzène.

Au bout de trois minutes d'irradiation on constate que les bandes de vibration du spectre infra-rouge, situées à 1545, 1325, 1280 cm^{-1} ont diminué des 2/3 d'intensité. Ces bandes ont complètement disparu au bout de 5 minutes d'irradiation.

Dans l'U.V., le maximum d'absorption à 287 $\text{m}\mu$ a disparu, le maximum d'absorption situé à 202,5 $\text{m}\mu$ est déplacé à 210 $\text{m}\mu$. (Hexane)

b) Dans l'hexane avec une lampe CAMAG, de puissance 8 watts et de radiation pratiquement monochromatique située à 254 $\text{m}\mu$, on constate dans l'U.V. au bout de 3 minutes d'irradiation que le maximum à 287 $\text{m}\mu$ a presque totalement disparu, et que le maximum à 202,5 $\text{m}\mu$, est déplacé à 209 $\text{m}\mu$ ($\epsilon = 16.000$).

TRIMETHYL-2,3,3-INDOLENINE

a) METHYLISOPROPYLPHENYLHYDRAZONE

40 g de méthylisopropylcétone, 50 g de chlorhydrate de phénylhydrazine, 130 g d'acétate de sodium trihydraté, sont chauffés 1 h 30 au reflux dans un mélange de 500 cc d'eau et 200 cc d'alcool. On chasse ensuite l'alcool, extrait la couche organique à l'éther. La solution étherée est lavée jusqu'à neutralité. Les éthers séchés et distillés permettent de revueillir 56 g d'un liquide assez coloré. C'est ce produit brut que nous avons cyclisé, suivant la méthode de HINMAN (98).

b) 56 g de la phénylhydrazone obtenue précédemment sont chauffés à reflux 2 h 30 dans 500 cc d'acide acétique pur. On chasse ensuite l'acide acétique, reprend par l'eau, extrait à l'éther. Les éthers lavés, séchés, distillés, permettent de recueillir 35 g d'une huile colorée. La distillation ($\text{Eb}_{0,5} 70^\circ$) permet de recueillir 30 g d'une huile jaune claire, qui testée en chromatographie en phase vapeur, montre un seul pic.

- Analyse $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}$ $M = 159,22$

Calc. % :	C 82,97	H 8,23	N 8,80
Tr. :	82,77	8,40	9,13

- Spectre I.R. (CCl_4) Bandes de moyenne et égale intensité situées à 1580, 1450, 1430 cm^{-1} .
- Spectre U.V. λ_{max} 222,5 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 16.700$
 (alcool 95°) λ_{max} 255 $\text{m}\mu$ $\epsilon = 8.500$
- Spectre RMN (CCl_4 /T.M.S. ref. int.)
 $\tau_{(\text{CH}_3)_2} = 8,76$ $\tau_{\text{CH}_3} = 7,83$

BIBLIOGRAPHIE

- (1) A.E. KELLIE, D.G. O'SULLIVAN et P.W. SADLER - J. chem. Soc., 1956, 3809.
- (2) H.C.F. SU et K.C. TSOU - J. am. chem. Soc., 1960, 82, 1187.
- (3) F. INGRAFFIA - Gazz. chim. ital., 1933, 63, 175 ; Chem. Abstr., 1933, 27, 3710.
- (4) E. FISHER - Ber., 1895, 28, 1238.
- (5) M. COLONNA et U. de MARTINO - Gazz. chim. ital., 1963, 93, 1183 ; Chem. Abstr., 1964, 60, 7976.
- (6) M. COLONNA et P. BRUNI - Ric. Sci. Rend. Sez. A., 1964, 151.
- (7) M. COLONNA et A. MONTI - Gazz. chim. ital., 1962, 92, 1401 ; Chem. Abstr., 1963, 59, 542.
- (8) M. COLONNA et A. MONTI - Gazz. chim. ital., 1961, 91, 914.
- (9) A. REISSERT - Ber., 1896, 29, 639.
- (10) A. REISSERT - Ber., 1897, 30, 1035.
- (11) J.D. LOUDON et I. WELLINGS - J. chem. Soc., 1960, 3462.
- (12) Y. HIRATA, O. SHIMOMURA et S. EGUCHI - Tetrahedron Letters, 1959, 5, 4.
- (13) E.N. HARVEY et F.L. TSUJI - J. Cellular Comp. Physiol., 1954, 44, 63 ; Chem. Abstr., 1955, 49, 1839.
- (14) A.R. KATRITZKY - "Advances in heterocyclic Compounds", Academic Press, New-York, 1963, T. 2, p. 163.
- (15) R.A. HEACOCK et M.E. MAHON - Can. J. biochem. physiol., 1963, 41, 2381 ; Chem. Abstr., 1964, 60, 7068.
- (16) R.E. HARTMAN, E.F. KRAUSE, W.W. ANDRES et E.L. PATTERSON - Appl. Microbiol., 1964, 12, 138 ; Chem. Abstr., 1964, 60, 9631.
- (17) H.S. POSNER, C. MITOMA et S. UDENFRIEND - Arch. biochem. biophys., 1961, 94, 269 ; Chem. Abstr., 1962, 56, 828.
- (18) B.B. BRODIE, J. AXELROD, P.A. SHORE et S. UDENFRIEND - J. biol. chem., 1954, 208, 741.
- (19) R.A. HEACOCK et O. HUTZINGER - Canad. J. Chem., 1964, 42, 514.

- (20) J.F. DURAND et R. NAVES - C.R. Acad. Sci., 1925, 180, 521 ; Bull. Soc. chim., 1925, 38, 766.
- (21) ELDERFIELD - "Heterocyclic Compounds", John WILEY, New-York, 1950, T. 3, p. 22.
- (22) C. ZATTI et A. FERRATINI - Ber., 1890, 23, 1359.
- (23) "ORGANIC SYNTHESSES" - 2ème édition, John WILEY, New-York, 1946, T. collec. I, p. 445.
- (24) M. MOUSSERON-CANET et J.P. BOCA - C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 2263.
- (25) M. VILKAS - Bull. Soc. chim., 1959, 1401.
- (26) BUU-HOI - Ann. chim., 1944, 556, 1.
- (27) A. MARQUET, M. DVOLAITZKY, H.B. KAGAN, L. MAMLOK, C. OUANNES et J. JACQUES - Bull. Soc. chim., 1961, 1822.
- (28) N.I. PUTOKHIN - J. gen. chem. U.R.S.S., 1945, 15, 332 ; Chem. Abstr., 1946, 40, 3741.
- (29) W.B. LAWSON, A. PATCHORNIK et B. WITKOP - J. am. chem. Soc., 1960, 82, 5918.
- (30) A.P. THERENT'EV, L.I. BELEN'KII et L.A. YANOVSKAYA - Chem. Abstr., 1955, 49, 12327.
- (31) E. NOLAND et N. ROBINSON - Tetrahedron, 1958, 3, 68.
- (32) M. JULIA et J. LENZI - Bull. Soc. chim., 1962, 2263.
- (33) T. KOBAYASKI et N. INOKUCKI - Tetrahedron, 1964, 20, 2055.
- (34) R.L. HINMAN et C.P. BAUMAN - J. org. Chem., 1964, 29, 1206.
- (35) "The chemistry of Heterocyclic Compounds", A. WEISSBERGER, Interscience publishers, Inc. New-York.
- (36) J.C. ANDERSON et C.B. REESE - Proc. Chem. Soc., 1960, 217.
- (37) R. BONNET, R.F.C. BROWN, V.M. CLARK, I.O. SUTHERLAND et A. TODD - J. chem. Soc., 1959, 2096.
- (38) J. THESING et W. SIRRENBURG - Ber., 1959, 92, 1748.
- (39) R.F.C. BROWN, V.M. CLARK et A. TODD - Proc. Chem. Soc., 1957, 97.
- (40) R. BONNET, R.F.C. BROWN, V.M. CLARK, I.O. SUTHERLAND et A. TODD - J. chem. Soc., 1959, 2094.
- (41) J. HAMER et A. MACALUSO - Chem. Rev., 1964, 64, 473.
- (42) I.L. SMITH - Chem. Rev., 1938, 23, 193.
- (43) W.D. EMMONS - J. am. chem. Soc., 1957, 79, 5739.
- (44) A.A.R. SAYIG et H. ULRICH - J. org. Chem., 1962, 27, 4662.
- (45) R. BONNET et D.E. Mc GREER - Canad. J. Chem., 1962, 40, 177.
- (46) M.C. KLOETZEL, F.L. CHUBB, R. GOBRAN et J.L. PINKUS - J. am. chem. Soc., 1961, 83, 1128.

- (47) A.R. KATRITZKY - "Advances in heterocyclic compounds", Academic Press, New-York, 1963, T. 1 et 2.
- (48) R.A.Y. JONES, A.R. KATRITZKY et J.M. LAGOWSKI - Chem. et Ind., 1960, 870.
- (49) O.H. WHEELER et P.H. GORE - J. am. chem. Soc., 1956, 78, 3363.
- (50) M.J. KAMLET et L.A. KAPLAN - J. org. Chem., 1957, 22, 576.
- (51) H. SHINDO et B. UMEZAWA - Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1962, 10, 492 ; Chem. Abstr., 1962, 57, 14.598.
- (52) J.S. SPLITTER et M. CALVIN - J. org. Chem., 1958, 23, 651.
- (53) P.A.S. SMITH et J.E. ROBERTSON - J. am. chem. Soc., 1962, 84, 1197.
- (54) H.E. DE LA MARE et G.M. COPPINGER - J. org. Chem., 1963, 28, 1068.
- (55) D.H. JONSON, M.A.T. ROGERS et G. TRAPPE - J. chem. Soc., 1956, 1093.
- (56) P. GRAMMATICAKIS - C.R. Acad. Sci., 1947, 224, 1066.
- (57) R.F.C. BROWN, V.M. CLARK, I.O. SUTHERLAND et A. TODD - J. chem. Soc., 1959, 2109.
- (58) W.D. EMMONS - J. am. chem. Soc., 1956, 78, 6208.
- (59) W.D. EMMONS - J. am. chem. Soc., 1957, 79, 5739.
- (60) M.F. HAWTHORNE et R.D. STRAHM - J. org. Chem., 1957, 22, 1263.
- (61) F. KROENKE - Angew. Chem., 1963, 75, 181.
- (62) W.J. LEANZA, J.P. CONBERE, E.F. ROGERS et K. PFISTER - J. am. chem. Soc., 1954, 76, 1691.
- (63) J. FRIED et J.E. HERZ - U.S. Patent 2.920.084 ; Chem. Abstr., 1960, 54, 11.085.
- (64) J. FRIED et J.E. HERZ - U.S. Patent, 2.972.610 ; Chem. Abstr., 1961, 55, 12.357.
- (65) P. GRAMMATICAKIS - Bull. Soc. chim., 1951, 965.
- (66) G.R. DELPIERRE et M. LAMCHEN - J. chem. Soc., 1963, 4693.
- (67) "Nitro compounds", Edited by T. URBANSKY, Pergamon Press, 1964.
- (68) D.H.R. BARTON et J.M. BEATON - J. am. chem. Soc., 1960, 82, 2641.
- (69) A. BAEYER - Ber., 1880, 13, 2258.
- (70) P. FRIEDLANDER et R. HENRIQUES - Ber., 1882, 15, 2105.
- (71) F. KOHLRAUSCH et R. SEKA - Ber., 1938, 71, 1563.
- (72) ABRAMOVITCH - Proc. Chem. Soc., 1957, 8.
- (73) G. DEL RE - Tetrahedron, 1960, 10, 81.
- (74) A. BAEYER et O.R. JACKSON - Ber., 1880, 13, 187 ; O.R. JACKSON Ber., 1881, 14, 879.

- (75) H.R. SNYDER et H.R. BEILFUSS - J. am. chem. Soc., 1953, 75, 4921.
- (76) R.T. GILSDORF et F.F. NORD - J. am. chem. Soc., 1952, 74, 1837.
- (77) A. PICTET - Ber., 1886, 19, 1063.
- (78) F. BARROW et F.J. THORNEYCROFT - J. chem. Soc., 1939, 773.
- (79) R. WEERMANN - Rec. Trav. Chim., 1910, 29, 18 ; Ann. chem., 1913, 401, 1.
- (80) P.W. NEBER, K. HARTUNG et W. RUOPP - Ber., 1925, 58, 1238.
- (81) G.I. POOS, G.E. ARTH, R.E. BEYLER et L.H. SARETT - J. am. chem. Soc., 1953, 75, 427.
- (82) J. THESING et H. MAYER - Ber., 1956, 89, 2159.
- (83) R.F.C. BROWN, V.M. CLARK, M. LAMCHEN et A. TODD - J. chem. Soc., 1959, 2116.
- (84) R. GRASHEY, R. HUISGEN et H. LEITERMANN - Tetrahedron Letters, 1960, 12, 9.
- (85) R. HUISGEN - Angew. Chem. (Intern. Ed.), 1963, 2, 565.
- (86) M. MOUSSERON-CANET et J.P. BOCA - C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 2851.
- (87) F. AGOLINI et R. BONNET - Canad. J. Chem., 1962, 40, 181.
- (88) J.C. EARL - Rec. Trav. Chim., 1956, 75, 346.
- (89) C.M. SUTER et A.W. WESTON - J. am. chem. Soc., 1942, 64, 533.
- (90) R. BONNET, V.M. CLARK et A. TODD - J. chem. Soc., 1959, 2102.
- (91) A.C. COPE et P.H. TOWLE - J. am. chem. Soc., 1949, 71, 3423.
- (92) M.A.T. ROGERS - J. chem. Soc., 1955, 769.
- (93) Y. OGATA et Y. SAWAKI - Tetrahedron, 1964, 20, 2065.
- (94) "ORGANIC SYNTHESSES" - 2^{ème} Ed. John WILEY, New-York, 1955, T. collec. III, p. 619.
- (95) R.V. JARDINE et R.K. BROWN - Canad. J. Chem., 1963, 41, 2067.
- (96) J. SHINDO et B. UMEZAWA - Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 1962, 10, 492.
- (97) "ORGANIC SYNTHESSES" - 2^{ème} Ed. John WILEY, New-York, 1956, T. collec. I, p. 94.
- (98) R.L. HINMAN et E.B. WHIPPLE - J. am. chem. Soc., 1962, 84, 2534.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	8
PREMIERE PARTIE	
CHAPITRE I - OXYDATION DES MAGNESIENS D'AMINES	9
CHAPITRE II - OXYDATION DE MAGNESIENS EN SERIE INDOLIQUE	14
DEUXIEME PARTIE	
INTRODUCTION	18
CHAPITRE I - SYNTHESSES D'INDOLENINES-N-OXYDES	27
CHAPITRE II - TAUTOMERISATION D'INDOLENINES-N-OXYDES EN SOLUTION	34
CHAPITRE III - LE TRIMETHYL-2, 3, 3-INDOLENINE-N-OXYDE	48
CONCLUSION	53
PARTIE EXPERIMENTALE	55
BIBLIOGRAPHIE	79

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

SPECTROGRAPHIE DE MASSE
APPLICATION AUX ETHERS CYCLIQUES

Vu et approuvé,
Montpellier, le 26 juillet 1965
Le Doyen de la Faculté des Sciences,
B. CHARLES

Vu et permis d'imprimer,
Montpellier, le 10 Août 1965
Le Recteur de l'Académie de Montpellier

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN

Ouvrages scientifiques

TYPO - OFFSET

GAP (Hautes-Alpes)

Dépôt légal n° 266
1965

